

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwiegl

DIE BEDEUTUNG DES ALDOSTERONS IN DER THERAPIE
DES MORBUS ADDISON

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität zu
München

vorgelegt von
MARIANNE EICKE
aus Lüneburg

München 1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der
Universität München
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwiegk

Die Bedeutung des Aldosterons in der Therapie
des Morbus Addison.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfasst und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Marianne Eicke
aus
Lüneburg

München 1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. H. P. Wolff
Koreferent: Professor Dr. H. Schwiegk
Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.1960



DIE BEDEUTUNG DES ALDOSTERONS IN DER THERAPIE DES MORBUS ADDISON

In dieser Arbeit wird über die Therapiemöglichkeiten des Morbus Addison und über eigene Erfahrungen einer Therapie mit d/l-Al-dosteronmonoacetat berichtet.

A.

1. Hormone der Nebennierenrinde.

Der Morbus Addison ist charakterisiert durch eine weitgehende Zerstörung der Nebennierenrinde und den dadurch bedingten Mangel an Nebennierenrindenhormonen. Unter den Ursachen des Morbus Addison stehen die Tuberkulose und die primäre Rindenatrophie, deren Entstehung noch nicht ganz geklärt ist, im Vordergrund. Nur etwa 10 % aller Nebennierenrindeninsuffizienzen haben eine andere Ätiologie. Hier sind zu nennen Verletzungen und Folgen von Nebennierenrindenoperationen, Fehlbildungen der Nebenniere und sehr selten eine Lues oder Histoplasmose. Bei der allgemeinen Amyloidose wird die Nebennierenrinde mitgeschädigt, hier steht jedoch die Allgemeinkrankheit gegenüber der Nebennierenrindeninsuffizienz ganz im Vordergrund. Das ist auch der Fall bei Tumormetastasen in die Nebenniere, die ganz besonders häufig bei einem Bronchialkarzinom von Metastasen bevorzugt wird. Auch hier kommt es wegen der Schwere der Ursprungs Krankheit nicht zum Hervortreten der Nebennierenrindeninsuffizienzsymptome.

Die Nebennierenrindenhormone kann man auf Grund der Funktionen, die sie im Organismus ausüben, in drei Gruppen einteilen:

- a) die Glukocorticoide
- b) die Mineralocorticoide
- c) die Androgene

Jedoch ist diese Einteilung nicht ganz streng durchzuführen. Die Glukocorticoide zeigen auch mineralocorticoide Eigenschaften und umgekehrt die Mineralocorticoide auch glukocorticoide

Eigenschaften, wenn auch in einem viel schwächeren Maße.

a) Die Glukocorticoide des Organismus sind vor allem das Cortisol und in weitaus geringerem Maße das Corticosteron. Die erste Abbaustufe des Cortisols ist das Cortison, das überall im Körper leicht zu Cortisol zurückreduziert werden kann, so daß seine Wirkung praktisch mit dem des Cortisols identisch ist. Es gibt einige synthetische Steroide mit starker glukocorticoider Wirkung, dazu gehören Prednison, Prednisolon und 9- -Fluor-cortisol.

Die Glukocorticoide greifen wesentlich in den Intermediärstoffwechsel ein: sie fördern die Glukoneogenese, d. h. sie ermöglichen eine Kohlenhydratbildung aus Aminosäuren und Brenztraubensäure. Daneben hemmen sie wahrscheinlich die Glykogenmobilisation in der Leber und setzen die Nierenschwelle für Glukose auf dem Wege einer vermehrten glomerulären Filtration und Hemmung der Glukoserückresorption in den proximalen Tubuli herab. Über die Glukoneogenese werden der Eiweißstoffwechsel - die Glukocorticoide wirken katabol und antianabol - und der Fettstoffwechsel beeinflusst.

Eine starke Wirkung haben die Glukocorticoide auf die Gewebe. Sie beeinflussen entweder direkt die Zellen, z. B. die Zellen des Bindegewebes, des lymphatischen Systems und des Blutes oder indirekt, indem sie über Stoffwechselveränderungen auf die Muskulatur und das Skelettsystem einwirken.

Im Blut bewirken sie eine Abnahme der Eosinophilen (Thorn-Test), deren Ursache unbekannt ist. Zu vermuten wäre entweder eine Hemmung der Bildung von Eosinophilen im Knochenmark, eine Fixierung oder ein beschleunigter Abbau der Eosinophilen in Organen wie Milz, Lunge oder Retikuloendothel oder eine direkte Zerstörung der Eosinophilen durch die Glukocorticoide.

Das lymphatische Gewebe wird gehemmt. Die Lymphozytenzahl im Blut nimmt unter Cortisol ab. Auch im Thymus und in den Lymphknoten verringert sich die Lymphozytenzahl, das retikuläre Gewebe schrumpft.

Die Thrombozytenzahl im Blut verringert sich unter Glukocorti-

coidgabe, so daß die Hormone hemmend auf die Blutgerinnung wirken.

Die Leukozytenbildung im Knochenmark erfährt durch die Glukokorticoide eine Stimulierung, die Leukozytenzahl im Blut wird erhöht.

Stark ausgeprägt ist die antientzündliche Reaktion der Glukocorticoide. Die proliferativen Prozesse werden gehemmt über eine Hemmung des Fibroblastenwachstums, die exsudativen durch Hemmung der vaskularisation und durch eine Erniedrigung der Kapillardurchlässigkeit. Auch die Leukozyteninfiltration und die Phagozytose sind verlangsamt.

In einer engen Beziehung dazu stehen auch die antiallergischen Wirkungen. Diese beruhen auf einer Änderung der Hewesreaktionen, während die Antigen-Antikörperreaktion selbst und die Histaminausscheidung nicht gehemmt werden. (33)

b) Die Mineralocorticoide beeinflussen den Mineralstoffwechsel. Zu ihnen zählt das Aldosteron und in geringerem Maße das Corticosteron. Das Cortexon, das starke mineralaktive Wirkungen hat, ist eine Vorstufe sowohl des Aldosterons als auch des Corticosterons. Die Mineralocorticoide fördern die tubuläre Rückresorption von Natriumionen, zum Teil im Austausch gegen Kaliumionen und Wasserstoffionen. Diese Wirkung scheint Aldosteron auch an den Membranen anderer Körperzellen auszuüben, und es ist somit ein anscheinend wesentlicher Faktor für die Aufrechterhaltung des Natrium- und Kaliumgleichgewichtes zwischen Extra- und Intrazellulärraum und in Abhängigkeit von der Natriumkonzentration auch von der Wasserverteilung im Körper.

Während das Natrium im Organismus vorwiegend die extrazelluläre Osmolarität, das extrazelluläre Volumen und das Säure-Basengleichgewicht beeinflusst, greift das Kalium in den Intermediärstoffwechsel ein; z. B. wird Kalium bei der Bildung und Oxydation der Adenosintriphosphorsäure und bei der Glykogenbildung gebraucht. (Glukose geht über Kaliumhexosemonophosphat in Glykogen über) Bei der Glykogenolyse wird Kalium frei. Eine zu hohe Kaliumkonzentration hat toxische Wirkungen vor allem auf den Herz-

muskel. Da die Fermente des Intermediärstoffwechsels unter anderem von einem bestimmten pH und einer bestimmten Ionenkonzentration abhängig sind, beeinflussen die Mineralocorticoide, indem sie in den Natrium-Kalium und Wasserhaushalt eingreifen, auch den Allgemeinstoffwechsel.

2. Die Symptomatik des Morbus Addison.

Die Symptomatik des Morbus Addison zeigt also eine dem Fehlen oder einer Minderproduktion von Nebennierenrindenhormonen entsprechende Störung zahlreicher Stoffwechselvorgänge mit Auswirkungen auf den gesamten Organismus.

a) Symptome von Seiten des Kreislaufs und des Herzens:

Der Addisonkranke weist einen deutlich erniedrigten Blutdruck auf, systolisch etwa 80-90, diastolisch unter 70. Führt man mit dem Patienten den Orthostaseversuch durch, so fällt der Blutdruck ab, es treten Schwindelerscheinungen, Herzklopfen und Tachycardie auf. Der niedrige Blutdruck läßt sich durch eine Abnahme der Plasmamenge erklären, die auf einem Fehlen der Mineralocorticoide beruht. Mit dem Natrium geht dem Organismus Wasser verloren. Schlag- und Minutenvolumen des Herzens sind verkleinert, es besteht ein Pulsus parvus, mollis et tardus, bei Anstrengungen ein Pulsus frequens. Die Herzgröße ist verkleinert.

Eine zweite Ursache scheint der niedrige Blutdruck in dem Fehlen des Cortisols zu haben; man nimmt an, daß ein Synergismus zwischen den Glukocorticoiden und der tonisierenden Wirkung des Noradrenalins auf die Arteriolen und Kapillaren besteht.

Der Herzmuskel wird wesentlich durch die Hyperkaliaemie beeinflusst. Das EKG zeigt Veränderungen.

b) Symptome von Seiten der Muskulatur:

Auffallend bei Addison-Patienten ist die ausgeprägte Adynamie der gesamten Muskulatur, die bis zu paretischen Erscheinungen gehen kann; dabei tritt aber keine starke Atrophie der Muskulatur ein. Der Mangel an Mineralocorticoiden führt mit der Hyperkaliaemie zu diesem immer stark ausgeprägten Symptom, der Mangel an Glukocorticoiden durch Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in

der Muskulatur.

c) Symptome von Seiten des Magen-Darm-Traktes:

Die Störungen des Verdauungstraktes führen zu Appetitmangel, Unverträglichkeit von Fett, Nausea, Erbrechen und periodische Durchfälle, auch Abdominalschmerzen.

Die Salzsäure- und Pepsinproduktion ist bei dem Mangel an Glukocorticoiden vermindert, sogar eine histaminrefraktäre Achylie kann sich in schweren Fällen entwickeln. Der Mineralocorticoidmangel kann Störungen durch eine vermehrte NaCl-Sekretion in das Darmlumen bedingen.

d) Gewichtsabnahme:

Die Magen-Darmstörungen haben eine Gewichtsabnahme zur Folge. Dieses auffällig Symptom wird aber auch wesentlich durch die Dehydratation verursacht.

e) Hypoglykämische Symptome:

Die Addison-Kranken klagen über Schwindelgefühl, Schwarzwerden vor den Augen und Schwäche. Außer durch den niedrigen Blutdruck werden diese Symptome durch die Hypoglykaemie, die eine Folge der fehlenden Glukocorticoide ist, hervorgerufen. Ausbruch von kaltem Schweiß, Zittern und Blässe, die sich auf die Zufuhr von leicht resorbierbaren Kohlenhydraten bessern, weisen besonders auf eine Hypoglykämie. Die Störung der Glukoneogenese und der Glykogenmobilisation bedingt, daß die Kohlenhydratvorräte des Organismus nicht ausreichend zur Verfügung stehen.

f) Symptome von Seiten des Blutes:

Auf die Blutzellen haben vor allem die Glukocorticoide einen Einfluß. So tritt beim Morbus Addison eine normozytäre Anaemie in Erscheinung, die allerdings oft durch die Dehydratation verdeckt ist. (Hb 60-75 %) Die Leukozyten sind mit 3000-4000 an der unteren Grenze der Norm, es besteht eine relative Lymphozytose über 35 %. Die Eosinophilen sind vermehrt. Die Blutkörperchensenkungsbeschleunigung ist oft leicht vermehrt.

Die Serumverhältnisse sind durch den Mineralocorticoidmangel verändert. Das Serum-Natrium ist unter 130mÄq/l vermindert, der Kaliumgehalt über 5mÄq/l vermehrt, so daß der Quotient Na:K im Se-

rum gegenüber dem Normalen vermindert ist. Der Elektrolytgehalt des Serums ist jedoch ein variables Symptom des Morbus Addison. Manchmal zeigt der Spiegel bei relativem Wohlbefinden abnorme Werte, ein anderes Mal ist er kurz vor einer Krise fast normal. Die erniedrigte Alkalireserve des Plasmas läßt eine durch Hyperventilation kompensierte Azidose erkennen, hervorgerufen durch eine mangelnde Fähigkeit zur NH_3 -Bildung und durch mangelnde Wasserstoffionenausscheidung durch die Niere.

g) Symptome von Seiten der Niere:

Die glomeruläre Filtration und daraus folgend die Harnstoff-Clearance, die durch die Nebennierenrindenhormone gesteigert werden, sind erniedrigt. Aus der Herabsetzung der glomerulären Filtration resultiert eine Wasserbilanzstörung des Addisonkranken, aufgenommenes Wasser kann nicht in regelrechter Weise wieder ausgeschieden werden.

Die C-17-Ketosteroide und die C-17-Hydroxysteroide im Urin sind gegenüber der Norm wesentlich vermindert (die C-17-Ketosteroide sinken beim Mann bis auf 5 mg im 24Std-Harn, bei der Frau gegen 0), als Ausdruck der herabgesetzten Sekretion der Nebennierenrinde.

h) Symptome von Seiten der Haut:

Die Haut des Addisonkranken ist durch eine Dehydratation trocken und spröde. Sehr ausgeprägt ist meistens eine dunkle Pigmentierung, besonders an den dem Licht ausgesetzten Stellen, daneben an der Perianal- und Perigenitalregion, den Areolae der Mamillen, an Hautfalten und Stellen, die Druck und Reibung ausgesetzt sind. Auch die Mundschleimhaut zeigt pigmentierte Stellen. Die Pigmentierung wird erklärt durch eine zu hohe Abgabe des melanozytenstimulierenden Hormons der Hypophyse. Dieses wird vermutlich zusammen mit ACTH sezerniert, dessen Spiegel im Blut bei Morbus Addison erhöht ist, weil seine Sekretion durch die fehlenden Glukocorticoide dann nicht gehemmt werden kann. Pubes und Axillarbehaarung ist beim männlichen Addisonkranken spärlich, bei der Frau fehlt sie öfters ganz. Hier scheint die Ursache bei dem Mangel an Androgenen zu liegen, der auch oft

ein Nachlassen der Libido hervorruft.

1) Symptome von Seiten der Psyche:

Eine Stoffwechselstörung im Gehirn, die sich auch in Veränderungen im EEG ausprägt, führt beim Addisonpatienten zu depressiven Verstimmungen, Konzentrationsschwäche, Verlangsamungen im Denken bis zu einem amnestischen Psychosyndrom.

B.

Die Therapie des Morbus Addison.

Da die Addisonsche Krankheit ihre Ursache in dem Fehlen der Hormone zur Regulierung des Mineralhaushaltes und der Hormone zur Regulierung des Kohlenhydrathaushaltes hat, muß eine rationelle Therapie darauf ausgerichtet sein, sowohl die Störungen des Mineralhaushaltes als auch die des Kohlenhydrathaushaltes auszugleichen, d. h. die Substitutionstherapie muß also die Mineralocorticoide und die Glukocorticoide ersetzen.

Die erste erfolgreiche Substitutionstherapie wurde mit Nebennierenrindenextrakten durchgeführt (Swingle stellte in seinem Laboratorium hochwirksame Extrakte her). Aber diese Extrakte waren so kostspielig, daß sie nicht für eine Dauersubstitution in Frage kamen. Heute stehen synthetische und physiologische Steroide, die alle auf synthetischen Wege gewonnen werden können, zur Verfügung, deren Wirksamkeit im Folgenden untersucht werden soll. Eine ideale Substitutionstherapie wird aber deshalb kaum jemals möglich sein, weil die Forderung des Körpers an Hormonen sich ständig, besonders aber bei Belastungen körperlicher oder seelischer Art ändert. So wird die Therapie neben einem genauen Feststellen der durchschnittlichen Hormonforderung immer einen Schutz gegen Infektionen einschließen müssen. Man wird von Zeit zu Zeit eine erneute Einstellung der therapeutisch benötigten Hormonmenge durchführen müssen, da die Nebenniereninsuffizienz sich verschlimmern, in ganz seltenen Fällen durch Regeneration des Nebennierenrindengewebes auch einmal verbessern kann.

I.

Ausgleich des Mineralocorticoidmangels.

Als erkannt wurde, daß beim Morbus Addison ein wesentlicher Befund die Hyperkalaemia und die Hybernatriaemia ist, versuchte man durch eine entsprechende natriumreiche und kaliumarme Diät die Krankheit zu bessern. Das mag bei leichten Nebennierenrindeninsuffizienzen einen gewissen Erfolg gehabt haben, in schweren Fällen des Morbus Addison können jedoch selbst große Na-Cl-

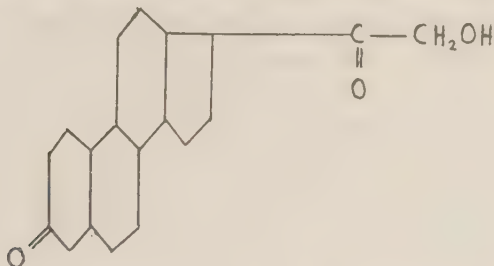
Infusionen weder das hydrominerales Gleichgewicht des Körpers aufrechterhalten, noch die Krankheitssymptome bessern

A.

Erfahrungen einer Therapie mit Cortexon.

Cortexon ist ein Steroid der Nebennierenrinde, das nicht zu den sezernierten Hormonen zählt, da man es nie im Nebennierenvenenblut nachweisen konnte. Es ist eine Vorstufe des Aldosterons und des Corticosterons und hat starke mineralocorticoide Eigenschaften, es wirkt also natriumretinierend und kaliumeliminierend. Hierbei zeigt es eine so starke Wirksamkeit, daß es selbst bei natriumarmer und kaliumreicher Diät nebennierenlose Hunde am Leben erhalten kann, wie Thorn beobachtet hat.

Chemisch ist das Cortexon ein Abkömmling des Progesterons.



Auf Grund seiner Verwandtschaft zum Progesteron hat man in ihm auch gestagene Eigenschaften vermutet, die aber bei der Anwendung beim Morbus Addison nicht sicher beobachtet worden sind.

a) Applikationsformen des Cortexons.

Cortexon wird als Acetat verabreicht und steht in folgenden Applikationsformen zur Verfügung:

1. in Öl gelöst (z. B. Sesamöl, Erdnußöl) zur intramuskulären Injektion. Es ist die gebräuchlichste Form und hat den Vorteil, daß man es gut dosieren kann. Von einer gelegentlich auftretenden Allergie gegen das Lösungsmittel abgesehen, zeigt diese Form keine Nachteile.
2. Tabletten zur Implantation. Die Implantation macht die Patien-

ten unabhängig von der täglichen Injektion und hält für einige Monate an. Aber sie hat wesentliche Nachteile. Die Implantation bedeutet jedesmal einen chirurgischen Eingriff. Die Dosierung ist schwierig und nicht genau durchzuführen, denn die Resorption der Tablette ist abhängig von der Reaktion des Bindegewebes, die immer wieder anders ausfallen kann. Außerdem wird diese Dosierungsform auch nicht den ständig wechselnden Hormonbedürfnissen des Körpers (z. B. durch Infekt, Periode etc.) gerecht.

3. Tabletten oder Propylenglykollösung zur sublingualen Applikation, auch dieser Resorptionsweg ist unsicher und hat sich nicht allgemein eingeführt.

4. Wasserlösliche Form in glykosidischer Bindung zur intravenösen Injektion.

5. Eine Sonderform des Cortexons ist sein Trimethylacetat. Es hat qualitativ die gleiche Wirkung wie das Cortexonacetat, aber seine Wirkung hält länger an. Man nimmt an, daß es nicht dem gleichen Abbauprozess in der Leber wie das Cortexonacetat unterworfen ist. An Tierversuchen wurde festgestellt, daß das Trimethylacetat auch wirksamer ist als das Acetat, d. h. die Dosis konnte etwa auf die Hälfte verringert werden, um die gleiche Wirkung wie unter Cortexonacetat zu erreichen. (1) Das Cortexontrimethylacetat kann als subkristalline Suspension injiziert werden und hat in dieser Form Depotwirkungen (von 6-8 Wochen) ähnlich wie die Tablettenimplantation des Acetats. Da jedoch der Ester lang- und hochwirksam ist, hat er oft Nebenwirkungen und führt leicht zu Überdosierungserscheinungen. Man verwendet ihn deshalb nur bei Patienten, die keine Neigung zu Hypertonie und Ödemen haben.

b) Untersuchung der Wirkung von Cortexon auf die Krankheitssymptome.

1. Wirkungen auf den Elektrolytstoffwechsel.

Die starken mineralaktiven Eigenschaften des Cortexons zeigen sich an den distalen Tubuli der Niere. Hier werden unter seinem Einfluß Natriumionen rückresorbiert und Kaliumionen eliminiert, d. h. im Sinne eines Kationenaustauschers wird das Natrium des

Glomerulumfiltrates gegen das Kalium des Serums ausgetauscht. Unter der Cortexonbehandlung normalisiert sich vor allem auf diesem Wege der Elektrolythaushalt des Addisonkranken, der vorher erhöhte Kaliumspiegel im Blut sinkt, der Natriumspiegel steigt an. Ein Effekt ist hier schon 6-12 Stunden nach Cortexongabe nachzuweisen, im Urin sinkt sofort die Natriumausscheidung, während die Kaliumausscheidung steigt. Ferrebee und Mitarbeiter (2) beobachteten bei einem Addisonkranken in den ersten 24 Stunden nach Cortexongabe ein Absinken der Natriumausscheidung von 159 mÄq/l (vor der Behandlung) auf 28 mÄq/l.

Ein genaueres Maß für die Änderung der Elektrolytzusammensetzung im Serum und im Urin ist der Quotient Na:K, weil mit dem Natrium Wasser zurückresorbiert wird, und so die Konzentration verändert wird. Der Quotient wird im Serum größer und im Urin kleiner.

Unter Cortexon nimmt der absolute Kaliumgehalt des Körpers und des Serums ab. Bei höheren Dosierungen von Cortexon oder bei ungenügender Kaliumzufuhr können deshalb Kaliumverlustsymptome auftreten, die sich in Muskelschwächen und Paresen der Skelettmuskulatur und auch in Herzmuskelschwäche und -nekrose äußern. Nach einer Beobachtung von Thorn und Fidor (3) traten Paresen der Extensoren an Rücken, Armen und Beinen nach 25 mg Cortexonacetat täglich i. m. ein, die sich sofort nach Reduzierung der Dosis besserten.

Im Gegensatz dazu beobachtete man selten eine Hypernatriämie nach Cortexongabe. Hierfür kann man verschiedene Ursachen vermuten:

1. In den ersten Tagen steigt unter der Cortexonapplikation der Natriumgehalt des Körpers an. Mit der Natriumrückresorption ist jedoch eine Chlorid- und Wasserrückresorption verbunden, die zur Erhöhung des Blutvolumens und so über eine Erhöhung des Glomerulumfiltrates eine Steigerung der Natriumdiurese bewirkt. Nach einigen Tagen kann sich ein Natriumgleichgewicht einstellen.
2. Mit der Wasserresorption steigt die Flüssigkeitsmenge des Extrazellulärtraumes an, so daß wohl der absolute Natriumgehalt des Körpers zunimmt, nicht aber die Blutkonzentration. Die hohe

Natriumresorption kann so zu Ödemen führen, aber nicht zur Hypernatriämie.

3. Natrium kann vermehrt in die Zellen abwandern. So wird vermutet, daß die häufig bei einer Cortexontherapie auftretenden Gelenkbeschwerden durch eine zu hohe Natriumkonzentration in den Zellen hervorgerufen werden.

Natrium wird in den Zellen aber nicht allein gegen Kalium ausgetauscht, sondern auch gegen Wasserstoffionen und Ammoniakionen. Das zeigt sich in einem Anstieg des Bikarbonates des Blutes und in einer Besserung der Acidose.

2. Wirkung des Cortexons auf den Wasserstoffwechsel.

Cortexon greift in den Wasserstoffwechsel auf zwei Wegen ein.

a) Resorption: Die Wasserresorption ist eine indirekte Wirkung des Cortexons und vom Elektrolytstoffwechsel abhängig. Jedes Milliäquivalent Natrium, das resorbiert wird, führt zu einer Resorption von 6,5 ccm Wasser, weil das Natriumion eine sehr große Hydrationshülle hat (z. B. im Gegensatz zum Kaliumion).

b) Filtration: Alle Rindensteroidoide führen in einem mehr oder weniger starken Grade zu einer Erhöhung der glomerulären Filtration durch Erhöhung des renalen Plasmastromes. Unter Cortexon tritt aber doch keine Diurese ein, weil die tubuläre Resorption des Wassers überwiegt, so daß im Gegenteil eine Abnahme der Wasserausscheidung eintritt. Der Kepler-Power-Wilder-Test, der als Ausdruck des gestörten Wasserhaushaltes beim Morbus Addison positiv ist, wird unter Cortexon nicht normalisiert. Bei einer Wasserbelastung steigt die Diurese unter Cortexon wohl etwas an, aber die Wasserbilanz bleibt positiv. Hier besteht ein Unterschied zwischen einer einmaligen Cortexondosis, die bei Rindeninsuffizienten immer zu einer großen Wasserresorption führt und einer niedrigeren Dosis bei einer Dauertherapie. Nach fünf bis sechs Tagen setzt meistens eine Harnflut ein, wenn keine Ödembereitschaft besteht, so daß sich jetzt die Wasserbilanz stabilisiert. Es bildet sich ein Gleichgewicht zwischen der glomerulären Filtration und der tubulären Resorption aus. Denn mit der

Zunahme der Körperflüssigkeit wird in immer stärkerem Maße der renale Plasmastrom erhöht und damit die Filtration.

Neben seiner Wirkung auf die Niere beeinflusst das Cortexon das Flüssigkeitsgleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellulär-raum. Im Zustand der Nebennierenrindeninsuffizienz bildet sich eine Störung des Gleichgewichtes aus, Wasser dringt vermehrt in die Zellen. Hier greift Cortexon regulierend ein, unter seinem Einfluß normalisiert sich das Flüssigkeitsgleichgewicht, Wasser dringt vom Intrazellulär-raum in den Extrazellulär-raum. Durch beide Mechanismen (an Niere und Körperzelle) vergrößert sich der Extrazellulär-raum, was durch eine Bestimmung mit Thiocyanat oder Chlorid nachzuweisen ist.

Gaudino und Lewitt (4) beobachteten an normalen Hunden, die sie mit Cortexonacetat belasteten, eine Verschiebung von Wasser aus dem Intrazellulär-raum in den Extrazellulär-raum, die schon eintrat, als die Konzentration des Plasmanatriums noch unverändert war, so daß die Wasserverschiebung hier unabhängig von der Kationenverschiebung zu sein scheint. Entsprechend nahm bei der Insuffizienz der adrenaletomierten Tiere der Intrazellulär-raum auf Kosten des Extrazellulär-raumes mehr zu, als es durch eine Abnahme des Plasmanatriums zu erklären wäre. Sie vermuten, daß das Cortexon einen Einfluß auf den intrazellulären osmotischen Druck hat.

Mit der Regulation des Wasserhaushaltes gleichen sich eine ganze Reihe von Störungen des Addisonkranken aus. Das vorher reduzierte Blutvolumen normalisiert sich. Ferrebee (2) beobachtete einen Anstieg des Serumvolumens in den ersten 10 Tagen nach Cortexonbehandlung zwischen 0,3 und 1,2l. Es kann auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Hydraemie auftreten. So erklärt es sich, daß nach Cortexon der in der Insuffizienz erhöhte Hämatokritwert und die Serumproteinkonzentration absinken. Ebenso sinken als Zeichen der Blutverdünnung die Erythrozytenzahl im Kubikzentimeter und der Calcium- und Cholesterinspiegel im Serum ab, auf die keine spezifische Wirkung des Cortexons bekannt ist. Die vergrößerte Blutmenge beeinflusst die hypotone Kreislaufregulation. Das

Schlagvolumen vergrößert sich, die Herzgröße, die vorher verkleinert war, normalisiert sich.

3. Wirkung des Cortexons auf das Körpergewicht.

Eines der wesentlichen Ergebnisse der Cortexontherapie ist die Gewichtszunahme. Sie ist für die Substitution der Rindeninsuffizienz so charakteristisch, daß sie im allgemeinen als Maß für die richtige Dosierung des Steroids gebraucht werden kann. Ein Fehlen der Gewichtszunahme bedeutet Unterdosierung, eine Gewichtszunahme über 0,5 kg täglich in der ersten Woche der Cortexontherapie bedeutet eine Überdosierung. Bei richtiger Dosierung nimmt das Gewicht in der ersten Zeit der Behandlung zu und stabilisiert sich dann. Es gibt Fälle, bei denen die Gewichtszunahme ausbleibt, diese sind aber meistens durch eine andere Krankheit, oft durch eine floride Tuberkulose kompliziert. Ebenso gibt es Fälle, die trotz einer niedrigen Dosierung eine excessive Gewichtssteigerung zeigen, und die Gewichtszunahme geht mit der Besserung der übrigen Symptome der Krankheit nicht parallel. Die Gewichtszunahme hat ihre Ursache hauptsächlich in der Wasserretention. Daneben wirkt sich aber auch das Verschwinden oder die weitgehende Besserung der Magen-Darm-Symptome günstig auf den Ernährungszustand des Addisonpatienten aus.

4. Wirkung des Cortexons auf den Blutdruck.

Charakteristisch für die Cortexonwirkung ist die Steigerung des Blutdrucks, die erst einige Zeit (4-16 Wochen) nach dem Beginn der Cortexontherapie eintritt, also nicht gleichzeitig mit dem Ausgleich der Elektrolytstörungen. Eine der Ursachen des Blutdruckanstiegs ist sicher in der Zunahme des Plasmavolumens und der dadurch gebesserten Kreislaufbedingungen zu suchen (Auffüllung der Gefäße, Steigerung des Schlagvolumens). Da aber manchmal die Besserung der Kreislaufbedingungen unabhängig von der Blutdrucksteigerung ist, und auch bei Gesunden, bei denen die Zunahme des Plasmavolumens, wenn sie mit Cortexon belastet werden, keine Rolle spielt, eine Blutdrucksteigerung nach Cortexon

beobachtet werden kann, muß es noch einen anderen Angriffspunkt des Cortexons auf den Blutdruck geben. Diskutiert werden 1. Wirkungen auf die Niere, 2. Eine Reaktionssteigerung der Gefäße auf Adrenalin und Noradrenalin und 3. Tonisierung der Gefäßmuskulatur durch eine Verschiebung des Natrium- und Kaliumgleichgewichtes der Muskelzelle.

In Tierversuchen wurde eine Nephrosklerose nach Cortexongabe beobachtet (5), andere Untersucher fanden keine Nierenveränderung und erklärten eine Nierenveränderung bei der Cortexontherapie nur insofern Hypertonie erzeugend, als sie die Ausscheidung des Cortexons herabsetzt, ihr Eingriff ist also nur sekundärer Art.

J. C. Vanatta und K. E. Cottle (7) fanden bei Hunden, die sie mit 0,25-0,5 $\frac{g}{kg}$ Körpergewicht Cortexonacetat belasteten, nach 10-125 Minuten einen Anstieg der Antwort der peripheren Gefäße auf Noradrenalin.

Heni berichtet von der kreislaufdynamischen Untersuchung von Addison-Patienten (8), deren Blutdruck unter Cortexontherapie auf 120-125/80 angestiegen ist. Er fand eine Zunahme des peripheren Widerstandes um 19-28 %, eine Zunahme des elastischen Widerstandes zwischen 9 und 16 % und eine Zunahme des Minutenvolumens um 15 - 20 %. Sarre (9), der Gesunde, die nach Belastung mit Natriumchlorid und Cortexon eine Hypertonie von 150-160 mm systolisch bekommen hatten, kreislaufdynamisch untersuchte, erhielt folgende Werte: Anstieg des peripheren Widerstandes um 41 - 121 %, Anstieg des elastischen Widerstandes um 3 - 70 %, das Minutenvolumen nahm im Gegensatz zum Addisonkranken um 10 - 34 % ab. Diese Ergebnisse zeigen die wesentliche Beteiligung der peripheren Gefäße an der Blutdrucksteigerung. Es scheint also eine Tonisierung der Gefäße aufzutreten, der als Ursache möglicherweise eine Änderung im Ionenmilieu der Muskelzellen (Natriumkonzentrationsanstieg, Kaliumkonzentrationsabnahme) zu Grunde liegt. Das Natriumion begünstigt vermutlich die Wirkung körpereigener vasopressorischer Substanzen.

Oft geht die Normalisierung des Blutdrucks mit der Besserung der anderen klinischen Symptome des Morbus Addison einher. Das ist

aber nicht immer der Fall, so gibt es Patienten, die trotz eines Ausgleiches des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes keinen oder nur einen ungenügenden Anstieg des Blutdrucks zeigen, und man nimmt in den Fällen eine Hypotonie in Kauf, um eine Überdosierung zu vermeiden. Andere wieder bekommen bei Cortexondosen, die nicht ausreichen, um den Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel zu normalisieren, eine Hypertonie. Daraus muß man auf eine vom Elektrolyteffekt unabhängige Wirkung des Cortexons auf den Blutdruck schließen. Groß und P. Lichtstein (32) haben bei Versuchen an Ratten gefunden, daß eine umgekehrte Beziehung zwischen der Natriumretention und dem Gehalt der Niere an blutdrucksteigernden Substanzen, wahrscheinlich hauptsächlich Renin, besteht.

5. Die Wirkungen des Cortexons auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat das Cortexon in therapeutisch verwendeten Dosen fast keinen Effekt. Es erhöht den niedrigen Nüchternblutzucker nicht, sondern senkt ihn in einigen Fällen sogar noch etwas, so daß es darin eine diabetogene Wirkung zeigt. Ab und zu auftretende plötzliche Todesfälle unter Cortexontherapie hat man durch die häufigen hypoglykämischen Anfälle zu erklären versucht. Vielleicht beruht die diabetogene Wirkung des Cortexons auf einer rascheren Aufnahme der Glukose in die Zellen, denn Heni (10) fand bei einigen Patienten nach Cortexontherapie einen rascheren Abfall des Blutglukosemaximums nach oraler und intravenöser Glukosebelastung als ohne Behandlung. Verbessert wird unter Cortexon die Glukoseresorption aus dem Darm, wenn sie auch keineswegs vollkommen normalisiert wird. Der günstige Einfluß des Cortexons auf den Kohlenhydrathaushalt, der oft beobachtet wird, beruht vor allem auf einer Besserung der Magen-Darm-Symptome. An nebennierenlosen Tieren ist Cortexon in der Lage, den Glykogenbestand der Leber aufrechtzuerhalten. Unter einer alleinigen Cortexontherapie ist der Addisonkranke auch nicht fähig, seine Fett- und Eiweißreserven zu mobilisieren.

6. Die Wirkung des Cortexons auf die Allgemeinsymptome.

Nur in etwa ein Drittel der Fälle erreicht man mit Cortexon einen vollständigen Ausgleich der Krankheitssymptome, vorwiegend bei Leichtkranken. Nur die leichteren Addisonfälle werden wieder berufsfähig. Bei einem völligen Ausfall der Nebennierenrinde kann man bei guter Einstellung mit Cortexon das Leben erträglich machen, aber keine Arbeitsfähigkeit erreichen.

Die Magen-Darm-Symptome bessern sich weitgehend, Nausea und Erbrechen hören auf. Das wirkt sich günstig auf den Ernährungszustand aus, man sieht Gewichtszunahme, Auffüllung der Fettreserven und eine leichte Besserung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Außerdem bewirkt Cortexon eine Steigerung des Appetits.

Die ausgesprochene Astenie des Addisonkranken wird verringert; beeinflusst wird sie durch den besseren Ernährungszustand vor allem aber durch den Ausgleich des Natrium- und Kaliumgleichgewichtes in der Muskulatur. Die Muskelkraft nimmt meßbar zu.

Trotzdem ermüdet ein Kranker unter Cortexontherapie immer noch leicht und hat eine stark verlängerte Erholungsphase. Dauernde körperlich Anstrengungen kann deshalb kein Addisonpatient unter Cortexon leisten.

Die Beobachtungen über eine Aufhellung der Pigmentierungen widersprechen sich zum Teil. Man glaubt heute, daß die beobachteten Depigmentierungen auf einer besseren Hautdurchblutung und einem höheren Hautturgor beruhen, was unter Cortexon durch Auffüllung des Extrazellulärtraumes hervorgerufen wird.

C. Nebenwirkungen des Cortexons.

Wesentlich beeinträchtigt werden die günstigen Ergebnisse der Cortexontherapie durch das Auftreten von Nebenerscheinungen. Diese sind besonders häufig bei Überdosierungen, aber manchmal lassen sie sich auch bei vorsichtiger Therapie nicht vermeiden. Sie manifestieren sich vor allem im Hochdruck mit seinen ungünstigen Auswirkungen auf den Kreislauf, in Ödemen der Peripherie und der inneren Organe und in Gelenkerscheinungen.

1. Hypertonie.

Die Ausbildung einer Hypertonie ist bei einem Addison-Patienten unter Cortexontherapie selten vorauszusehen und zeigt große Unterschiede in der Höhe bei den einzelnen Patienten. Auch das Bild des Hochdrucks variiert stark. Man beobachtet einen Hochdruck, der mit Ödemen einhergeht, ebenso wie den sogenannten "trockenen Hochdruck", der keinerlei Ödemausrprägung zeigt. Trotz dieser Unterschiede kann man etwas schematisierend sagen, daß hohe Cortexondosen (etwa über 10 mg Cortexonacetat täglich i.m.) zur Hypertonie führen, wobei jedoch die Toleranzdosis bei den einzelnen Patienten verschieden hoch liegt. Besonders häufig sieht man eine Hypertonie bei gleichzeitiger Gabe von höheren Natriumchloriddosen (5 gr und mehr zusätzlich zur täglichen Diät). Natriumchlorid allein vermag keine Blutdrucksteigerung hervorzurufen, so daß es nur eine unterstützende Funktion bei der Hypertonieausbildung hat, auch ohne Natriumchloridgebe kann ein Hochdruck entstehen.

Die Ausbildung einer Hypertonie wird besonders häufig bei Patienten über 50 Jahre beobachtet und bei Patienten, die schon vor dem Auftreten des Morbus Addison zu einem Hochdruck neigten. L. de Gennes (11) ist der Ansicht, daß eine Hypertonie ohne Ödeme sich nur bei gleichzeitig bestehender Nierenstörung ausbildet. Er beobachtete vier Patienten mit Nierenstörungen, die nach der Implantation von 10 Tabletten Cortexonacetat zu 100 mg diese Form des Hochdrucks bekamen mit systolischen Werten über 200 mm Hg. Der Hochdruck ist eine schwere Belastung für das Herz des Addison-Patienten. Das Myocard ist oft durch eine langdauernde Nebennierenrindeninsuffizienz geschädigt, die Herzgröße reduziert, und der Kreislauf war zur Zeit der Insuffizienz auf eine hypotone Regulation eingestellt. Zu einer Belastung durch die Hypertonie tritt bei der Therapie noch der Anstieg des Blutvolumens und eine gesteigerte physische Aktivität des Patienten durch eine Besserung der Asthenie. So kann man besonders bei älteren Patienten ein akutes Herzversagen, Lungenödem, Angina pectoris und Anstieg des Venendruckes nach Cortexontherapie beobachten.

2. Ödeme.

Eine häufige Begleiterscheinung der Cortexontherapie sind Ödeme. Ebenso wie die Hypertonie wird ihr Auftreten besonders nach hoher Cortexondosierung beobachtet, aber auch hier ist die Toleranzdosis bei den einzelnen Patienten verschieden hoch. Heni (8) fand in einem Fall schon nach 4-5 Tagen mit 5 mg Cortexonacetat i. m. täglich Ödeme, in einem anderen Fall nach 2-3 Wochen mit 10 mg Cortexonacetat i. m. täglich. Oft lassen sich Ödeme gar nicht vermeiden, wenn man in Bezug auf den Elektrolytstoffwechsel nicht unterdosieren will. Sie können von einem Tag zum anderen auftreten und verschieden starke Grade erreichen. Es gibt Patienten mit leichten praetibialen Ödemen und andere mit schweren Anasarka, Ascites, Lebervergrößerung und Pleuraerguß. Heni (8) hat nach extrem hoher Dosierung von Cortexonacetat (100 mg i. v. und 200 mg i. m. in 48 Stunden) ein Hirnödem mit eklamptischen Anfällen beobachtet.

Die Ödembildung ist oft unabhängig vom Blutdruck und von dem Gesamtzustand des Patienten. Es gibt aber Faktoren, die zur Ödembildung praedestiniert sind. Hier sind zu nennen: allgemeine Ödemeigung, die schon vor dem Ausbruch des Morbus Addison bestand, Störungen der Nierenfunktion, Hypoproteinaemie, Leberschäden, Kreislaufschwäche und Marasmus. Manchmal sieht man sie sich um so eher ausbilden, je schwerer die vorher bestehende Nebennierenrindeninsuffizienz war, obwohl diese Parallelität nicht immer bestätigt worden ist. Als Ursache steht zunächst die excessive Natrium- und Wasserresorption im Vordergrund. Die Wasserbilanz, die sich im allgemeinen nach 4-10 Tagen stabilisiert, bleibt bei der Ödembildung längere Zeit stark positiv. Verstärkt wird die Ödementstehung ebenso wie die Hypertonie durch zusätzliche Natriumchloridgaben.

Außerdem wird als Ursache eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße nach Cortexongaben erwogen und eine erhöhte Tonisierung des Hypophysenhinterlappensystems.

3. Gelenkerscheinungen.

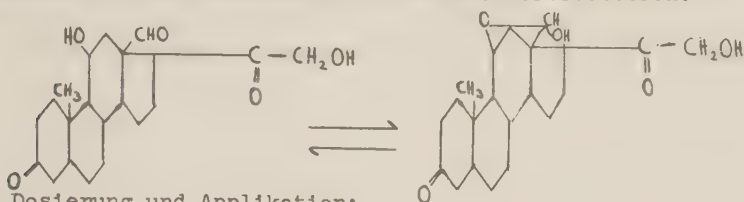
L. de Gennes (12) beschreibt 26 Fälle, die nach Cortexontherapie über entzündliche Gelenkerscheinungen klagten. Sie zeigten arthritische, arthralgische und versteifende periarthritische Bilder, die hormonal bedingt waren. Sie besserten sich sofort auf Cortison. Auch subfebrile Temperaturen und Gelenkergüsse wurden als Folge der Cortexontherapie gesehen.

B.

Erfahrungen einer Therapie mit Aldosteron.

Aldosteron wird in der Nebennierenrinde gebildet und in das Blut sezerniert. Es ist also ein natürliches Hormon. Unter den Nebennierenrindensteroiden hat es die stärksten mineralocorticoiden Eigenschaften und stellt so das physiologische Mineralocorticoid dar. Im Nebennierenvenenblut erscheint es wegen seiner hohen Aktivität nur in geringen Mengen.

Chemisch ist das Aldosteron das 18-Aldo-Corticosteron.



a) Dosierung und Applikation:

Man hat gefunden, daß Aldosteron intramuskulär appliziert am stärksten wirksam ist, also stärker als intravenös oder oral. Die bisherigen Stoffwechseluntersuchungen bei Addisonpatienten wurden mit genuinem d-Aldosteron ausgeführt. Heute steht das synthetische Hormon als d/Δ-Aldosteron-21-Monoacetat zur Verfügung. Die Wirkung von Aldosteron setzt bald nach der Injektion ein und hält für etwa 8 Stunden an, Cortexon hat eine längere Wirksamkeit. Die täglich notwendige Dosis für einen Nebennierenrindeninsuffizienten liegt bei etwa 300-500γ.

b) Eigene Erfahrungen mit einer Therapie bei zwei Patientinnen mit Morbus Addison.

Über eine längere Behandlung des Morbus Addison liegen bisher wenig Erfahrungen vor. Aus Stoffwechseluntersuchungen mit dem genuinen d-Aldosteron geht hervor, daß es die Störungen des Mineralhaushaltes des Addisonpatienten auszugleichen vermag und hierbei aktiver ist als das Cortexon (etwa 30 mal so stark in Bezug auf die Natriumretention). Auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist seine Wirkung gering (etwa ein Drittel der Cortisonwirkung), doch auch hier ist es aktiver als das Cortexon.

Zur Untersuchung der Aldosteronwirkung unterwarfen wir zwei Pa-

tientinnen mit einer ausgeprägten Nebennierenrindeninsuffizienz einer genauen Stoffwechseluntersuchung (mit besonderer Betonung des Mineralstoffwechsels) vor, während und nach einer Behandlung mit dem synthetischen d/l-Aldosteronmonoacetat.

Anamnesen und Befunde.

1. Patientin: Sch. H. war eine 24-jährige Maschinenstrickerin von 43 kg Gewicht und 162 cm Größe. Im Alter von zwei Jahren wurde angeblich ein linksseitiger Nebennierenrindentumor entfernt. Mit 12 Jahren fand eine operative Beseitigung einer Klitorishypertrophie statt. Im Laufe der Jahre traten eine erhöhte Ermüdbarkeit, allgemeine Schwäche und Anorexie immer mehr hervor. Im Sommer 1957 wurde wegen eines Verdachtes einer Nebennierenrindeninsuffizienz eine Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen begonnen. Unter dieser Behandlung besserte sich das Allgemeinbefinden der Patientin rasch. In der Folgezeit versäumte sie die ambulante Weiterbehandlung und kam schließlich völlig entkräftet im Juli 1957 zur stationären Aufnahme.

Sie war in einem stark reduzierten Az und KZ, unfähig zu gehen oder zu stehen und hatte hypoglykämische Symptome. In letzter Zeit hatte sie eine Gewichtsabnahme von etwa 10 kg zu verzeichnen. Sie klagte über gastrointestinale Störungen und Druckschmerzhaftigkeit im Epigastrium. Es bestand besonderer Appetit auf gesalzene Speisen. An psychischen Symptomen fielen eine erhöhte Reizbarkeit, Nachlassen der Merkfähigkeit und Konzentrationsunfähigkeit auf.

Die Haut war trocken und dunkelbraun pigmentiert, besonders in den Hautfalten der Innenhand. Die Akren waren cyanotisch, die Axillarbehaarung fehlte, und die Pubes waren nur spärlich vorhanden. Die Schleimhäute schienen leicht livide.

Die Kreislaufprüfung wies auf eine schwere hypostatische Fehlregulation hin. Der Blutdruck war 70/50. Sie hatte ein schlankes, tropfenförmiges Herz. Das EKG ergab eine angedeutete periphere Niederspannung, nach Belastung sah man eine mäßig Abflachung der T-Welle.

Im Bereich der Nebennieren fanden sich röntgenologisch keine Verkalkungen.

Laboratoriumsbefunde:

BKS: 18/44

Eine bestehende Anaemie wurde durch die reduzierte Blutmenge verdeckt, so daß die Erythrozytenzahlen mit 3,7 Mill. und die HB-Messung mit 75 % subnormale Werte ergab. Deutlich war eine relative Lymphocytose von 46 %.

Serumelektrolyte: Na: 145mÄq/l; K: 6,6mÄq/l; Cl: 110mÄq/l;

Bikarbonat: 15mÄq/l; Quotient Serum Na:K=22.

Die Untersuchung der Serumelektrolyte deckte die Störungen des Mineralhaushaltes auf. Obwohl der Natriumgehalt des Serums normal war, bestand eine erhöhte Kaliaemie, so daß der Na:K-Quotient erniedrigt war. Das stark erniedrigte Bikarbonat zeigte die Neigung des Addisonkranken zu einer latenten Acidose. Die C17-Ketosteroidausscheidung war mit 2,5 mg/die deutlich erniedrigt. Folgende Tests wurden zur Untersuchung der Reaktion der Nebennierenrinde ausgeführt:

1. Der 4-Stunden-i.m.ACTH-Test ergab einen Abfall der Eosinophilen um 20 %.
2. Der 48-Stundeni.m.-Depot-ACTH-Test ergab einen Abfall der Eosinophilen um 12,5 %.
3. Der 8-Stunden-i.v.-ACTH-Test ergab einen Anstieg der 17-Ketosteroide um weniger als 2 mg.

Alle drei Tests zeigen die deutlich herabgesetzte Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde, was auf eine weitgehende Funktionsuntüchtigkeit schließen läßt.

Die Magenausheberung brachte anazide Werte. Der Grundumsatz war -6 %.

Untersuchungen des Kohlenhydrathaushales:

Der Nüchternblutzucker betrug 62 mg%. Die Zuckerbelastung nach Staub-Traugott ergab folgende Werte: nach einer Stunde 106 mg%, nach zwei Stunden 104 mg %, nach drei Stunden 107 mg%, nach vier Stunden 67 mg%, nach fünf Stunden 53 mg% und deutet mit den hypoglykämischen Nachschwankungen auf eine Störung des Kohlenhy-

drathaushaltes hin.

2. Patientin: A. H. war eine 45-jährige Schneiderin von 48,7 kg Gewicht und 165 cm Größe. Seit 1957 bemerkt sie eine zunehmende Mattigkeit mit großem Schlafbedürfnis. Seitdem nimmt sie stark an Gewicht ab. Bei der Schneiderarbeit traten häufig krampfartige Schmerzen im Schultergürtel auf. Der Kopf wurde oft so schwer, daß er vornübersank. Ein auffällig starker "Sonnenbrand" nach einer Erholungsreise bildete sich nach der Rückkehr nicht so zurück wie sonst. Müdigkeit und Gewichtsverlust schritten fort. Ärztliche Behandlung mit Cortisonspritzen beseitigten vorübergehend die Müdigkeit und führten zur Gewichtszunahme, allerdings unter Ödembildung am ganzen Körper. Sie nahm gleichzeitig mit dem Cortison auf ärztliche Anordnung viel Kochsalz zu sich. Jedoch konnte sie trotz der Behandlung immer nur ein paar Stunden am Tag arbeiten und fühlte sich krank. Nach einem Skiausflug im März 1958 kam es zu einem plötzlichen Schwächeanfall mit völligen Zusammenbruch. Dabei hatte sie tagelang anhaltende Krämpfe in den Arm- und Beinmuskeln und zwanghaftes ständiges Gähnen. Im weiteren Verlauf traten anhaltendes Erbrechen, Fieber bis zu 39 Grad, nächtliche Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und völlige Inappetenz auf mit rascher Gewichtsabnahme.

Sie kam in einem stark reduzierten AZ und KZ zur stationäre Aufnahme. Sie zeigte hypoglykämische Symptome und war stark depressiv und benommen.

Der Hautturgor war herabgesetzt, es zeigte sich eine tiefbraune Pigmentierung am ganzen Körper, besonders an den Hautfalten und am Genitale. Auch die Wangenschleimhaut und der weiche Gaumen waren braun pigmentiert. Die Axillarbehaarung fehlte.

Kreislauf: Der Blutdruck betrug 75/50 mmHg. Im EKG war die QT-Dauer bei einer Frequenz von 61/min auf 46" verlängert.

Röntgenologisch fanden sich keine größeren Verkalkungen im Nebennierenbereich, die Lunge dagegen zeigte im rechten Oberfeld kalkdichte stippchenförmige Schatten als Residuen einer alten tuberkulösen hämatogenen Streuung.

Laboratoriumsbefunde:

BKS 8/20

Die Blutuntersuchung ergab eine Erythrozytenzahl von 4,46 Mill/ccm und ein Hb von 84 %. Der Urin wies eine leichte Eiweisstrübung auf.

Serumelektrolyte: Na 128mÄq/l; K 5,6 mÄq/l; Cl 103 mÄq/l; Bikarbonat 24,5 mÄq/l; Quotient von Serum Na:K = 23; Rest-N 47,6 mg%; Kreatinin 3,76 mg%.

Während der Chloridgehalt des Serums normal ist, zeigen der stark erniedrigte Natriumgehalt des Serums und der erhöhte Kaliumgehalt eine ausgeprägte Störung des Elektrolythaushaltes. Der erniedrigte Bikarbonatgehalt ist eine Kompensation der Azidose, die durch den niedrigen Natriumgehalt und durch eine Störung der Nierentätigkeit (darauf deutet der erniedrigte Rest-N hin) hervorgerufen wird. Serumreaktionen: WaR, Meinicke-Reaktion und Cardiolipin-Test waren positiv.

Der Blutzucker betrug 90 mg%.

Stoffwechseluntersuchungen.

Mit den Stoffwechseluntersuchungen wurde vor allem das Verhalten der Elektrolyte im Serum, im Urin und am Modell des Erythrozyten im Intrazellularraum vor und nach der Gabe von d/l Aldosteronmonoacetat untersucht, außerdem der Wasserhaushalt und die Reaktion der Nebennierenrinde auf die Aldosterongabe. Während der Zeit der Untersuchungen hielten die Patientinnen strenge Bettruhe ein. Sie erhielten eine Diät, die auf 150mÄq Natrium und 70mÄq Kalium, bzw. 200mÄq Natrium und 104 mÄq Kalium täglich eingestellt war.

1. Untersuchung des Natrium und Kalium im Serum und im Urin. Die Elektrolytbestimmungen wurden mit dem Zeiss-Spektrallinienphotometer flammenphotometrisch ausgeführt.

2. Bestimmung von Natrium, Kalium und Wasser im Erythrozyten. Nach dem Vorgehen von Riecker wurde das Verhalten der Elektrolyte in den Erythrozyten vor und nach Aldosterongabe untersucht

(13): Blut wurde aus der Kubitalvene entnommen und zentrifugiert.

a) Bestimmung des Wassergehaltes: 1 ccm der Erythrozytenschicht wurde gewogen und sodann bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Differenz zwischen Feuchtgewicht und Trockengewicht ergab den Wassergehalt der Erythrozyten.

b) Bestimmung des Natriumgehaltes: 1 ccm der Erythrozytenschicht wurde mit Aqua bidest. auf das 50-fache verdünnt und im Zeiss-Spektrallinienphotometer bei einer Wellenlänge von 589 flammenphotometrisch bestimmt.

c) Bestimmung des Kaliumgehaltes: 1 ccm der Erythrozyten wurden auf das 1000-fache verdünnt und dann ebenso wie das Natrium flammenphotometrisch bestimmt bei einer Wellenlänge von 770.

3. Untersuchungen des Wasserhaushaltes.

Bestimmung des Glomerulusfiltrates.

Hierzu wurden folgende Methoden angewandt:

a) die endogene Kreatininclearance

b) die Messung der C-17-Hydroxysteroidausscheidung nach Belastung mit 25 mg Prednisolonsuccinat i. v.

Intravenös zugeführte Prednisolonester gelangen in unveresterter Form rasch zur Ausscheidung. Bei gesunden Versuchspersonen ist das Maximum der Ausscheidung bereits nach 30 Minuten erreicht bzw. überschritten. Innerhalb von 4 Stunden werden 10 % der injizierten Menge in freier Form ausgeschieden (14). Samuels-Brown und Eik-Nes konnten nachweisen, daß eine direkte Beziehung zwischen der Größe des Glomerulumfiltrates und der Ausscheidung der C-17-Hydroxysteroiden besteht. Eine Störung der Messung des freien Prednisolons durch die endogenen C-17-Hydroxysteroiden ist nicht anzunehmen, da die endogenen C-17-Hydroxysteroiden zu mehr als 90 % in freier Form eliminiert werden, während Prednisolon in der Beobachtungsperiode (4 Stunden) zu mehr als 90 % in freier Form zur Ausscheidung gelangt.

4. Untersuchungen zum Verhalten der Nebennierenrindenaktivität nach Aldosteroninjektionen.

Sie wurden vor und nach der Aldosteronbehandlung durchgeführt.

a) Bestimmung der C-17-Ketosteroide nach der Methode von Zimmermann (15)

Eine Änderung des C-17-Ketosteroidgehaltes nach gegenüber vor der Behandlung würde einen Einfluß des Aldosterons auf die Nebennierenrinde anzeigen. Ein hemmender Effekt - etwa eine Rückwirkung des Aldosterons auf die ACTH-Sekretion - wird sich in einer Abnahme der C-17-Ketosteroide äußern.

Methode: Die Ketosteroide des Harns wurden mit Trimethylacetylhydrazid-Ammoniumchlorid (Girards Reagenz T) in Hydrazone überführt, die bei einer Ausätherung des Harnextraktes in der wässrigen Phase bleiben, während die nichtketonischen, neutralen alkoholischen Steroide sich im Äther lösen. Die Hydrazone wurden durch einen Zusatz von konzentrierter Salzsäure wieder gespalten. Die so wieder in Freiheit gesetzten Ketosteroide wurden mit Äther ausgeschüttelt und einer Farbreaktion zugeführt. Mit alkalischer Dinitrobenzollösung geben die Ketosteroide eine violette Farb-reaktion, die ein charakteristisches Spektrum mit einem Maximum bei 530 aufweist. Mit Hilfe des Photometers wurde aus der Extinktion des Extraktes die Ketosteroidmenge bestimmt.

b) Papierchromatische Auftrennung der C-17-Ketosteroide nach der Methode von Barrolier und Mitarbeiter:

Der Harnextrakt wurde in Mthylenchlorid gelöst und auf ein mit Dimethylformamid imprägniertes Chromatographiepapier aufgetragen, daneben ein Kontrollpunkt mit Testsubstanz. Bei der Entwicklung des Chromatogramms wurde als mobile Phase Dimethylformamid und Cyclohexan verwendet, wobei die mobile Phase untergesättigt an stationärer Phase war. Da die mobile Phase zur besseren papierchromatischen Auftrennung 3 mal laufengelassen wurde, wurde so eine Übersättigung der mobilen Phase mit stationärer Phase vermieden. Durch Besprühen mit Zimmermanns Reagenz (96 %iger Alkohol, 2 %ige Lösung von m-Dinitrobenzol in Alkohol, 50 %ige KOH) wurden die Fraktionen angefärbt und mit Hilfe der Testflecken identifiziert.

Die einzelnen Fraktionen wurden mit einem essigsäuren Benzol-Methanolgemisch durch Kochen extrahiert. Dann wurde das Lösungs-

mittel verdampft und der Rückstand, der in Alkohol gelöst wurde, nach Zufügung von Dinitrobenzol in Alkohol, 5n K OH und Methylenchlorid photometrisch quantitativ bei 520 bestimmt.

c) Aldosteronbestimmung nach der Methode von Neher und Wettstein (17).

Der 24-Stunden-Urin, der in Chloroform gesammelt worden ist, wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1,5 angesäuert und zur Hydrolyse des gebundenen Aldosterons 24 Stunden stehengelassen. Nach viermaliger Extraktion mit Chloroform - jede Extraktion dauerte 40 Minuten - wurden die vereinigten Chloroformextrakte mit n/10 Natronlauge neutralisiert, 3 mal mit Aqua dest gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in einer Stickstoffatmosphäre eingeengt.

Der trockne Rückstand wog im Durchschnitt weniger als 20 mg; In den Fällen, in denen er ein Gewicht über 70 mg hatte, wurde der Extrakt mit Hilfe von Silikagel gereinigt. Darauf folgte die präperative Papierchromatographie. Auf das mit einer Formamid-Methanollösung (3:10) imprägnierte Chromatographiepapier wurde der Extrakt, von dem etwa 10-12 mg in 0,1 ml Methanol-Chloroform (1:1) gelöst wurde, aufgetragen. Als Testsubstanz wurden 10 mg Cortison und Hydrocortison in 0,2 %iger Methanollösung mitaufgetragen. 2-5 ml Sudan III -Lösung, die mit der Lösungsfront wandert, diente als Indikator.

Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte in absteigender Technik mit chloroformgesättigtem Formamid als mobile Phase. In diesem System hat Aldosteron den gleichen RF-Wert wie Cortison, so daß es im UV-Photoprint durch die aufgetragene Testsubstanz identifiziert werden kann.

Die so lokalisierte Aldosteronfraktion wurde mit Methanol eluiert, und das Eluat in einer Stickstoffatmosphäre getrocknet. Im zweiten Chromatographiesystem (Bush) wurde nun das Aldosteron vom Cortison getrennt. 0,1 ml des in 0,2 ml Methanol gelösten Eluats wurde auf Chromatographiepapier aufgetragen, wiederum mit Sudan III als Indikator. Die mitaufgetragenen Testsubstanzen waren Cortison und Hydrocortison in folgender Menge: 0,5; 1,0;

2,0; 5,0; und 10,0. Entwickelt wurde das Chromatogramm im Toluol-Essigsäure-äthylester-Methanol-Aqua dest.-System. (Mobile Phase: Toluol und Essigsäureester, stationäre Phase: Methanol und Aqua dest.) In diesem System hat Aldosteron praktisch den gleichen RF-Wert wie Hydrocortison und läßt sich so vom Cortison trennen.

Abb. 3 Das Verhalten von Diurese und Natrium, Kalium und Chlorid im Urin unter Einwirkungen von d/l-Aldosteron

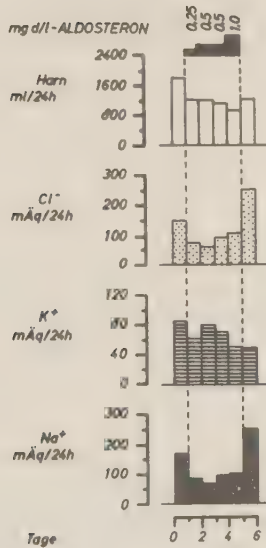
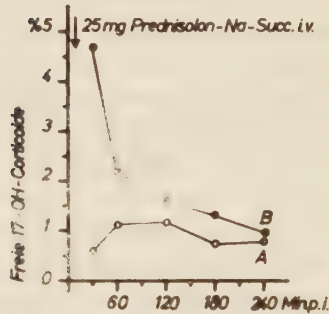


Abb. 4 Das Verhalten der 17-Hydroxysteroid-Ausscheidung (frei) im Urin nach Belastung mit Prednisolon-succinat i. v. vor (A) und nach (B) Behandlung mit d/l-Aldosteron



Die Lokalisation des Aldosterons erfolgt 1. durch die Farbreaktion mit alkalischem Tetrazolium, 2. durch die gelbe Fluoreszenz im U. V.-Licht der 3-4 Ketosteroidoide.

Ergebnisse der Untersuchungen.

1. Ergebnisse der Elektrolytbestimmungen:

Die Serumuntersuchungen zeigten besonders bei der Patientin A. H. erniedrigte Natriumwerte von 128 mÄq/l, die nach Gabe von 1 mg Aldosteron täglich auf 136 mÄq/l und 146 Äq/l nach zwei Tagen anstiegen. Die zweite Patientin Sch. H. hatte vor der Aldosterongabe einen Natriumgehalt im Serum von 140 mÄq/l, der

nach der Injektion von 0,25 mg Aldosteron zunächst abfiel auf 130 mÄq/l, und erst dann nach weiteren Aldosteroninjektionen von 0,5; 0,5 und 1 mg täglich langsam wieder anstieg. (Abb. 1) Der Kaliumgehalt im Serum lag bei A. H. um 5,6 mÄq/l und fiel auf 4,4 mÄq/l ab nach Gabe von 1 mg Aldosteron. Bei Sch. H. stieg der Serumkaliumgehalt nach 0,25 mg Aldosteron von 4,2 mÄq/l auf 5,8 mÄq/l an und sank dann innerhalb von drei Tagen nach 0,5; 0,5; und 1 mg Aldosteron auf 4 mÄq/l ab. Die Änderungen des Chloridgehaltes entsprachen denen des Natriumgehaltes.

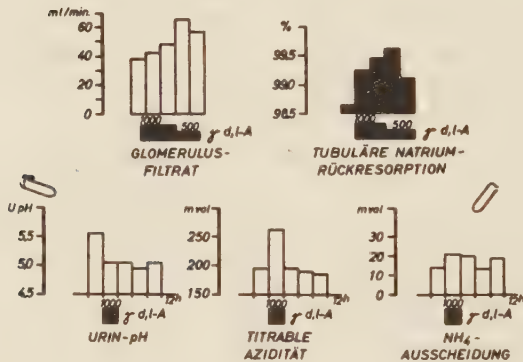
Bei der Urinuntersuchung ergaben sich folgende Werte: Der Natriumgehalt fiel bei A. H. von 105 mÄq/l (entsprechend 100,8 mÄq pro Urinmenge in 12 Stunden) auf 60 mÄq/l und 51 mÄq/l (=55,8 und 52,3 mÄq/12 Std. Urin) nach 1 mg Aldosteron pro Tag. Bei Sch. H. fiel der Urinnatriumgehalt von 175 mÄq/24 Std. Urin auf Werte zwischen 95 und 70 mÄq/24 Std. Urin. Die Kaliumausscheidung fiel bei beiden Patientinnen zunächst ab; bei A. H. von 56,4 mÄq/12 Std. Urin auf 44,6 mÄq/12 Std. Urin, bei Sch. H. von 85 mÄq/24 Std. Urin auf 60 mÄq/24 Std. Urin und stieg dann wieder etwas an, auf 80,75 mÄq/24 Std. Urin.

Bei beiden Patientinnen zeigte sich also ein deutlicher Abfall der Kaliumausscheidung, der vermuten ließ, daß das Natrium nicht im Austausch gegen Kalium rückresorbiert wurde, sondern im Austausch gegen Wasserstoffionen und Ammoniakionen. Eine Bestimmung der aktuellen Acidität und der titrablen Acidität im Urin sowie der Ammoniakausscheidung bei Sch. H. ergab einen Abfall des Urin-pH nach Aldosteron von 5,6 auf 4,9 und einen Anstieg der titrablen Acidität und der Ammoniakausscheidung (Abb. 2).

Bei den Untersuchungen der Elektrolytverhältnisse im Erythrozyten ergab sich, daß unter Aldosteron Natrium in die Erythrozyten einwanderte und Kalium auswanderte. Bei Sch. H. stieg der Natriumgehalt von 18,7 mval/l vor der Behandlung nach Gabe von 0,25 mg und 0,5 mg Aldosteron pro Tag am zweiten Tag auf 20,1 mval/l an, während der Kaliumgehalt von 74 mval/l auf 70 mval/l abfiel (Abb. 1).

Abb. 2

Das Verhalten des Glomerulusfiltrates, der tubulären Natrium-Rückresorption, des Urin-pH, der titrablen Acidität und der NH_4 -Ausscheidung nach Gabe von d/l-Aldosteron



Die Alkalibestimmung im Serum zeigte bei beiden Patientinnen einen Anstieg nach Aldosterongabe (bei A. H. von 21 auf 13 und 25,5; bei Sch. H. von 15 auf 20 und 22 mÄq/l)

Ergebnisse der Untersuchungen des Wasserhaushaltes

Die Diurese nahm bei den Patientinnen entsprechend der Retention von Natriumchlorid ab und nach Absetzen des Aldosteron wieder zu (Abb. 3).

Der Wassergehalt der Erythrozyten, der bei der Nebenniereninsuffizienz erhöht ist, sank bei beiden Patientinnen nach der Aldosterongabe ab. (bei Sch. H. von 674 ml/l auf 668 ml/l)

Die Untersuchung des Glomerulusfiltrates mit Hilfe der Prednisolonsuccinatbelastung wurde bei der Patientin Sch. H. durchgeführt. Vor der Behandlung mit Aldosteron zeigte sie eine deutlich herabgesetzte und verzögerte Ausscheidung des zugeführten Prednisolonsuccinats. Nach vier Stunden waren erst 4,4 % Prednisolon in Form freier C-17-Hydroxysteroiden nachweisbar. Nach der

Behandlung mit 4 x 0,5 mg Aldosteron i. m. zeigte die Prednisolonbelastung ein normales Ausscheidungsmuster. (10,8 % freie C-17-Hydroxysteroidoide mit einem Maximum nach 30 Minuten) (Abb. 4) Die endogene Kreatininclearance und die Prednisolonbelastungsprobe zeigten, daß nach Gabe von Aldosteron die glomeruläre Filtration deutlich ansteigt.

Ergebnisse der Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion.

Die Funktion der Nebennierenrinde wurde durch die Applikation von Aldosteron nicht verändert. Vor der Behandlung betrug der Wert der C-17-Ketosteroidoide bei der Patientin Sch. H. 2,5 mg pro Tag. Nach der Gabe von Aldosteron änderte sich dieser Wert nur im Bereich der Schwankungsbreite.

Die papierchromatische Auftrennung der C-17-Ketosteroidoide ergab folgende Zusammensetzung: Androsteron, Etiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Androstendion. Nach Gabe von Aldosteron i. m. zeigten sich gegenüber einer Untersuchung vor Aldosterongabe weder quantitativ noch qualitativ Verhaltensdifferenzen. Die Aldosteronbestimmung bei der Patientin Sch. H. ergab im 24 Std.-Urin mehrfach Werte von weniger als 0,5 vor der Behandlung. Unter der Behandlung stiegen die Werte bis auf ca. 10 % der jeweils applizierten Dosis an.

Auswirkungen der Aldosterontherapie auf die klinische Symptomatik.

- a) Kreislauf: Der Blutdruck stieg bei beiden Patientinnen während der Behandlung etwas an (von 75/50 mmHG bei A. H. und von 70/50 auf 100/60 mm bei Sch. H.) aber er normalisierte sich nicht.
- b) Hypoglykämie: Eine leichte Anhebung des Nüchternblutzuckers wurde beobachtet, aber die hypoglykämischen Symptome besserten sich nicht, so daß die Patientinnen anschließend zur Substitution des Glukocorticoidausfalles täglich 2 x 12,5 mg Cortison erhielten.
- c) Pigmentation: die Pigmentation nahm während der Beobachtungszeit nicht ab.

Subjektiv äußerten die Patientinnen Wohlbefinden und gingen ihrer gewohnten Arbeit nach.

Bei beiden Patientinnen zeigte sich also nach der Aldosterontherapie innerhalb einer kurzen Zeit eine Besserung der stark ausgeprägten Krankheitssymptome. Bei der Patientin A. H. konnten die klinischen Symptome einer drohenden Addisonkrise mit einer einmaligen Gabe von 1 mg Aldosteron i. m. innerhalb einer Stunde korrigiert werden. Danach erhielt die Patientin über eine längere Zeit 0,5 mg Aldosteron i. m., sie erhielt anfangs 6 Tage lang täglich, dann zweitägig und schließlich dreitägig 0,5 mg Aldosteron in einer einmaligen intramuskulären Injektion. Unter dieser Therapie blieb sie während der Behandlungsperiode (4 Wochen) in einem hydromineralen Gleichgewicht. Es zeigten sich keinerlei Überdosierungserscheinungen, wie sie z. B. in Ödemen und Hypertonie sich äußern.

Diskussion der Wirkungen des Aldosterons auf die Krankheitssymptome.

1. Wirkung des Aldosterons auf den Elektrolythaushalt.

Ganz ähnlich wie das Cortexon wirkt auch das Aldosteron auf den Elektrolytstoffwechsel ein. Es bewirkt auf dem Wege eines Kationenaustausches eine tubuläre Rückresorption von Natrium aus dem Primärharn (Abb. 2). Wird Aldosteron im Stadium der Insuffizienz gegeben, so bewirkt es sofort eine positive Wasserbilanz. Wir beobachteten eine starke Verminderung der Natriumausscheidung nach Gabe von 0,25 mg Aldosteron i. m. Entsprechend steigt die Natriumkonzentration im Serum, die ja bei der Nebennierenrindeninsuffizienz erniedrigt ist, an. Die Wirkung auf die Kaliumexkretion unter Aldosteron ist weniger konstant als auf die Natriumretention. Nach vielen Messungen und Untersuchungen kann als Regel gelten, daß die Wirkung auf die Kaliumexkretion von Aldosteron etwa 5 mal stärker ist als die von Cortexon. Jedoch hat man oft gefunden, daß einmal die Kaliumausscheidung unter Aldosteron sehr gering ist, ein anderen Mal stärker. Bei einer Überdosierung von Aldosteron, wie sie sich z. B. beim

Conn'schen Syndrom als endogene Überproduktion entwickelt, kann ein deutlicher Kaliumverlust und damit Lähmungssymptome von Seiten der Muskulatur auftreten.

Wir fanden zunächst keinen Anstieg der Kaliumausscheidung, da Natrium nicht nur gegen Kalium ausgetauscht wird, sondern auch gegen Wasserstoffionen und Ammoniakionen. Entsprechend fanden wir einen Anstieg der Wasserstoffionenausscheidung, die sich in einem Absinken des Urin-pH und einem Anstieg der titrablen Urinazidität ausdrückt (Abb. 2). Außerdem stieg die Ammoniakausscheidung an.

Aldosteron scheint auch an den anderen Zellen den gleichen Wirkungsmechanismus auszuüben wie an den Tubuluszellen. Bekannt ist die Verminderung der Natriumausscheidung mit dem Schweiß und dem Speichel. Bei der Untersuchung der Elektrolytveränderungen im Erythrozyten unter Aldosteron sahen wir eine intrazelluläre Zunahme des Natriumgehaltes und eine Abnahme des Kaliumgehaltes. Also auch an der Erythrozytenmembran übt Aldosteron seine spezifische, mineralaktive Wirkung aus. Das Natrium wandert aus dem Extrazellulärraum in die Zellen (z. B. Erythrozyten) ein, daraus erklärt sich das initiale Absinken des Natriumgehaltes im Serum, das wir bei der Patientin Sch. H. nach Gabe von 0,25 mg Aldosteron beobachteten. (Abb. 1)

Die Wirkung des Aldosterons auf den Wasserhaushalt.

Ähnlich wie das Cortexon wirkt auch das Aldosteron auf den Wasserhaushalt ein. Der Natriumretention folgt eine Wasserretention, die die Hypovolämie des Blutes beim Morbus Addison ausgleicht, erkenntlich am Abfall des Hämatokrits. Der zweite Weg, auf dem Aldosteron in den Wasserhaushalt eingreift, ist die Verschiebung des Wassers vom Intrazellulärraum in den Extrazellulärraum, so daß der Extrazellulärraum an Volumen zunehmen kann, ohne daß sich das Gesamtkörperwasser ändert. Diesen Vorgang kann man wiederum direkt an den Erythrozyten nachweisen, deren Wassergehalt unter Aldosteron deutlich abnimmt. Dadurch normalisiert sich der bei der Nebennierenrindeninsuffizienz zu hohe Wassergehalt des Intrazellulärtraumes. Der Mechanismus der Wasserverschiebung

ist unbekannt. Möglicherweise wirken osmotische Kräfte, die das Wasser in den Extrazellularraum verschieben, da ja der osmotische Druck im Extrazellularraum unter Aldosteron durch Zunahme des extrazellulären Elektrolytgehaltes vergrößert wird. Doch mag hier auch Adiuretin eingreifen. Aldosteron könnte z. B. den Hypophysenhinterlappen zur Mehrproduktion von Adiuretin anregen, die Reaktionsbedingungen des Adiuretins verbessern oder seinen Abbau in der Leber verzögern. Eine Adiuretinwirkung unter Aldosteron wird vermutet, wenn auch der Mechanismus dieser Reaktion unbekannt ist.

An den Erythrozytenmembranen wandert das Wasser entgegengesetzt zum Natrium, während es an den Membranen der Tubuluszellen mit ihm wandert.

Die Zunahme des Blutvolumens führt zu einer Zunahme des renalen Plasmastromes und damit des Glomerulumfiltrates. (Zunahme der endogenen Kreatininclearance und Normalisierung des Prednisolon-succinatbelastungstestes.) Der Anstieg des Glomerulumfiltrates hat einen Anstieg der Diurese zur Folge, so daß sich bald ein Gleichgewicht zwischen Wasserdiurese und tubulärer Wasserretention einstellt und der Wasserhaushalt sich stabilisiert.

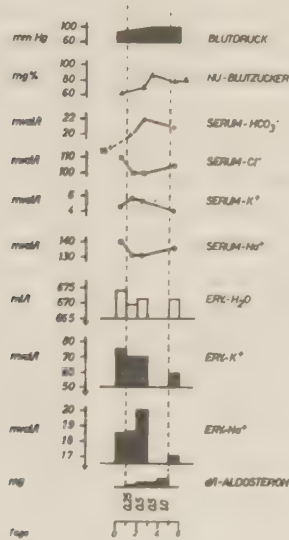
Der Wasserbelastungstest nach Kepler-Power-Wilder bleibt unter Aldosteron ebenso wie unter Cortexon positiv. Aldosteron vermag also auch nicht die Unfähigkeit zu Diurese nach Wasserbelastung des Nebennierenrindeninsuffizienten voll auszugleichen.

3. Die Wirkung des Aldosterons auf das Körpergewicht.

Im allgemeinen nimmt das Gewicht unter Aldosteron zu. Das beruht ebenso wie beim Cortexon auf einer Besserung der Allgemeinsymptome des Morbus Addison und damit auf einer Zunahme des Appetits. Unterschiedlich bei den einzelnen Patienten hängt die Gewichtszunahme auch mit einem Anstieg der Körperflüssigkeit zusammen, da dieser verschieden stark ausgeprägt ist und zwischen einem Fehlen der Zunahme der Körperflüssigkeit und leichten Ödemen variieren kann.

Wir beobachteten bei beiden Patientinnen keinen signifikanten

Abb. 1 Veränderung des Erythrozyten-Natriums, -Kaliums und -Wassers und der Serumelektrolyte sowie des Nüchtern-Blutzuckers und des Blutdrucks unter d/l-Aldosteron



Anstieg des Körpergewichtes.

4. Die Wirkung des Aldosterons auf den Blutdruck.

Aldosteron scheint keine spezifische Wirkung auf den Blutdruck zu haben, wie es von Cortexon vermutet wird. Man hat unter Aldosteron bei Addison-Patienten keine Ausbildung einer Hypertonie beobachtet, auch bei Überdosierungen nicht. Bei excessiv hohem Aldosteronspiegel im Blut, wie er z. B. bei dem Conn'schen Syndrom aus endogenen Ursachen vorhanden ist, verschiebt sich das normale Elektrolytgleichgewicht der Zelle, und es kommt zur Anreicherung von Natrium in der Zelle. Da Natrium vermutlich die Wirkung der vasopressorischen Substanzen steigert, entwickelt

sich unter diesen Umständen eine Hypertonie.

Der hypotone Wert des Blutdrucks in der Insuffizienz bessert sich nach Aldosteron etwas, was durch die Zunahme des Herzminutenvolumens beim Anstieg des Blutvolumens zu erklären ist. Bei unseren Patientinnen stieg der Blutdruck an, erreichte jedoch keine normalen Werte, sondern blieb hypoton. Aldosteron korrigiert die orthostatische Fehlregulation des Addison-Patienten, d. h. es tritt ein Blutdruckanstieg beim Aufstehen ein.

5. Die Wirkung des Aldosteron auf den Kohlenhydrathaushalt.

Aldosteron hat eine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel, wie aus zahlreichen Tierversuchen hervorgeht; dabei ist es etwa $\frac{1}{3}$ so aktiv wie das Cortison. Es ist aber in den Dosen, die den Mineralhaushalt aufrechterhalten können, nicht fähig, die Störungen des Kohlenhydrathaushaltes auszugleichen. Man findet keine Herabsetzung der Überempfindlichkeit des Addison-Patienten gegenüber Insulin. Ein leichter Anstieg des Nüchternblutzuckers wird nach der Aldosterontherapie meistens beobachtet. Auch die Glukosebelastungskurve wird oft so normalisiert, daß die hypoglykämische Nachschwankung weniger ausgeprägt ist. Es ist jedoch die Frage, wie weit hier Aldosteron direkt in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreift und wie weit die Wirkungen von besseren Resorptionsbedingungen von Magen und Darm herrühren.

J. C. Beck und Mitarbeiter (18) beobachteten eine Kohlenhydratwirkung des Aldosterons nur bei Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz, jedoch nicht beim Normalen.

Nicht beeinflußt wird die Eosinophilenzahl im peripheren Blut. In dieser Hinsicht wirkt Aldosteron also nicht cortisonähnlich. Auch fehlen dem Aldosteron die entzündungshemmenden Eigenschaften des Cortisons, während es aber auch nicht entzündungsfördernd wie das Cortexon wirkt. (19)

6. Die Wirkung des Aldosteron auf die Allgemeinsymptome.

Aldosteron bessert die subjektiven Beschwerden des Addison-Patienten wesentlich, schon wenige Stunden nach einer einmaligen Aldosterongabe setzt eine Wirkung ein. Jedoch kann Aldosteron die

subjektiven Beschwerden nicht voll ausgleichen und ist hier nicht so wirksam wie das Cortison.

Auch auf die Symptome von Seiten des Magen-Darmtraktes wirkt Aldosteron sich günstig aus. Nausea und Erbrechen schwinden in kurzer Zeit. Der Appetit kehrt zurück und bewirkt eine Gewichtszunahme und Kräftigung des Patienten.

Einen an der Arbeitsleistung der Muskeln direkt meßbarer Effekt hat Aldosteron auf die Asthenie. Mach und Mitarbeiter (20) haben die Muskelkraft eines Addisonpatienten a) ohne Therapie, b) mit Cortexontherapie und c) mit Aldosterontherapie gemessen und stellten eine wesentliche Steigerung der Muskelleistung unter Aldosteron fest, die höher als die Leistung unter Cortexonwirkung war. Aldosteron ist hier also sehr wirksam.

Etwas variieren die Beobachtungen der verschiedenen Untersuchungen über den Einfluß des Aldosterons auf die Pigmentierung.

Während meistens keine Abblassung gesehen wurde - auch unsere Patientinnen zeigten keinerlei Änderung ihrer Hautfarbe während der vierwöchigen Aldosterontherapie - berichten Salomon I. Grifboff und Mitarbeiter (21) und R. S. Mach und Mitarbeiter (20) von einer deutlichen Abblassung unter der Aldosterontherapie.

Vielleicht spielt hier wie unter Cortexon die Zunahme des Wassergehaltes der Haut eine Rolle. Deshalb vermuten wir, daß das Aldosteron keinen hemmenden Einfluß auf das melanozytenstimulierende Hormon hat, dessen Sekretion von Cortison und Cortisol gehemmt wird. Die Sekretion des Aldosteron scheint unabhängig vom ACTH-Spiegel im Blut zu sein, entsprechend übt es auch keine Hemmwirkung auf die ACTH-Sekretion aus. Der C-17-Ketosteroidgehalt des Harns bei unseren Patientinnen zeigte keine Änderung nach der Aldosterontherapie; jedoch sanken die C-17-Hydroxysteroid-gehalte im Harn nach der Injektion von Aldosteron ab.

d.

Nebenwirkungen des Aldosterons.

Da das Aldosteronmonoacetat dem natürlichen Hormon der Nebennierenrinde weitgehend entspricht, hat es keine Nebenwirkungen, und Störungen, die nach Aldosterongabe auftreten, sind Überdosie-

rungserscheinungen. Diese treten allerdings erst bei sehr hohen Dosen auf und äußern sich dann in hypokaliämischen Symptomen, manchmal in Ödemen und Hypertonie. Mit therapeutisch verwendeten Dosen (wir gaben Mengen bis zu 1 mg täglich) kommt es nie zu einer Hypertonie. R. M. Salassa (22) und Mitarbeiter beobachteten unter einer Aldosterontherapie die Entstehung leichter, vor allem prätibialer Ödeme. Jedoch wird mit Aldosteron eine Ödementstehung nicht so häufig und nicht in einem so starken Maße beobachtet wie mit Cortexon. Eine unserer Patientinnen hatte bei einer Therapie mit Cortison und Kochsalz Ödeme ausgebildet, bei der Aldosterontherapie blieb sie jedoch frei von Ödemen.

Auch Kaliumverlustsymptome treten bei den bei Morbus Addison verwendeten therapeutischen Dosen nicht auf. Man beobachtet ihn jedoch bei einem so hohen Aldosteronspiegel im Blut, wie es ihn bei dem Conn'schen Syndrom gibt.

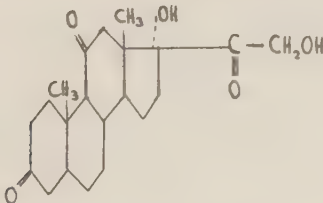
II. Ausgleich des Glukocorticoidmangels.

Der wesentliche Vertreter der Glukocorticoide ist das Cortison. Das Cortison ist ebenso wie auch das Cortexon kein natürliches Nebennierenrindenhormon, sondern eine Vorstufe oder ein Abbauprodukt. Es steht chemisch und in seiner physiologischen Wirkung dem natürlichen Hormon Cortisol sehr nahe und kann Cortisol in seinen Wirkungen vertreten. Cortison und Cortisol als die wichtigsten Repräsentanten der Glukocorticoide haben also vor allem Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel, daneben auf den Fett- und Eiweißstoffwechsel und gleichen die Störungen des Addison-Patienten, die durch den Glukocorticoidmangel hervorgerufen sind, aus.

C. Erfahrungen einer Therapie mit Cortison.

Cortison ist mit seiner glukocorticoiden Wirkung ein nahezu ideales Substituens, da es ja dem physiologischen Hormon entspricht, aber seine Wirkungen auf den Mineralstoffwechsel sind, je nach der Ausgangslage des Patienten, wechselnd und in therapeutisch verwendeten Dosen zu gering, so daß es bei schweren Addisonkranken nicht allein alle Störungen ausgleichen kann, sondern in Kombination mit Cortexon oder Aldosteron gegeben werden muß.

Chemisch ist es das 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron.



a) Applikation.

Cortison wird meistens als Acetat verabreicht, es ist oral, intramuskulär und intravenös wirksam. In Form des freien Alkohols ist die Wirkung des Cortisons am stärksten, wenn es als intravenöse Infusion gegeben wird. Die therapeutische Dosis von Cor-

tisonacetat beträgt beim Morbus Addison 25 - 50 mg täglich. Cortison und Cortisol sind einander sehr ähnlich und scheinen qualitativ völlig die gleiche Wirkung zu haben. J. C. Laidlaw (25) fand, daß der freie Alkohol des Cortisols aktiver ist als der des Cortisons und daß das Acetat des Cortisols eine verzögerte, schwächere und verlängerte metabolische Wirkung gegenüber dem Cortisonacetat hat. Diese Unterschiede sind aber sehr gering.

1. Wirkungen des Cortisons auf den Elektrolytstoffwechsel.

Die Wirkung des Cortisons auf die Natriumretention ist gering und außerdem sehr variabel. In niedrigen Dosen wirkt es natriuretisch, in höheren Dosen natriumretinierend, wie man es z. B. beim Morbus Cushing sieht. Man kann versuchen, diese Wirkungen durch einen doppelten Angriffspunkt in der Niere zu erklären. Einmal steigert Cortison durch Zunahme des renalen Plasmastromes die glomeruläre Filtration und damit die Natriumausscheidung, zweitens hat es wie alle Nebennierenrindensteroidoide einen Einfluß auf die tubuläre Natriumrückresorption, die aber im Gegensatz zu den Mineralocorticoiden sehr gering ist. Je nach der Ausgangslage des Organismus, nach der Dosis und der Dauer der Therapie wird die Natriumdiurese oder die Natriumretention überwiegen, oder es besteht ein Gleichgewicht zwischen beiden, und Cortison erscheint ganz ohne Effekt auf den Natriumhaushalt.

Die Wirkung des Cortisons auf den Natriumhaushalt kann von der auf den Kaliumhaushalt dissoziiert sein. Unter Cortison wird Kalium beim Aufbau des Glykogens in der Leber gebunden, so daß ein erhöhter Kaliumbedarf besteht. Die Ausscheidung des Kaliums ist vor allem abhängig von der Größe des Glomerulumfiltrates, und da das unter Cortison ansteigt, kommt es häufig zu einer hypokaliämischen Alkalose.

2. Wirkungen des Cortisons auf den Wasserstoffwechsel.

Cortison vermag die Störungen des Addisonkranken im Wasserhaushalt voll auszugleichen und unterscheidet sich hierin vom Corte-

xon und Aldosteron. Der beim Morbus Addison positive Kepler-Power-Wilder-Test wird nach Cortisonbehandlung negativ, d. h. der Organismus antwortet auf eine Wasserbelastung mit einer Diurese. Eine Ödembildung, die mit Wasser- und Kochsalzretention einhergegangen ist, kann durch Cortison zurückgebildet werden, während es auf eine reine Wasserretention z. B. nach Adiuretinbelastung ohne Einfluß ist. (26) Cortison wirkt durch eine Steigerung des Glomerulumfiltrates auf den Wasserhaushalt ein. Das wird einmal ermöglicht durch eine Erhöhung des renalen Plasmastromes, also auf primär renalem Weg. Man diskutiert aber auch einen sekundären Eingriff des Cortisons über das Adiuretin. Entweder wird die Sekretion, der Transport oder der Abbau des Adiuretins unter Cortison im Sinne einer Senkung des Adiuretinspiegels im Blut verändert.

Mit Erhöhung der Filtrationsrate verbessert sich das Ausscheidungsvermögen der Niere. Der Rest-N-Gehalt im Blut sinkt ab, die Clearance erhöht sich. Man beobachtet auch, daß Cortison die Nierenschwelle für Glukose herabsetzt, wahrscheinlich auf dem Wege einer Erhöhung des Glomerulumfiltrates.

3. Wirkungen des Cortisons auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Die Hauptwirkung des Cortisons in der Therapie des Morbus Addison ist die Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels. Cortison fördert die Glukoneogenese. Der Mechanismus dieser Reaktion ist unbekannt, erwogen wird ein Einfluß auf die Hexokinase im Sinne einer Hemmung. Die Glukoneogenese betrifft vor allem die Glukoseneubildung aus Eiweiß und Aminosäuren, wahrscheinlich aber auch, wenn auch in einem viel geringeren Maße, aus Fett. Über die Glukoneogenese wird der beim Morbus Addison erniedrigte Blutzucker erhöht und die Glykogenreserven in der Leber wieder aufgefüllt. Das Muskelglykogen wird kaum beeinflusst. Dem Organismus wird durch Cortison die Möglichkeit gegeben, seine Energievorräte-Fett und Eiweiß-zu mobilisieren und in Glukose umzubauen, er kann also auch beim Fasten seinen Kohlenhydratbestand aufrechterhalten, vor allem einen ausreichenden Blutzuckerspiegel. Unter

der Cortisontherapie steigt der Nüchternblutzucker des Addison-Patienten an, und die Gefahr des Absinkens in eine Hypoglykämie schwindet. Cortison bewirkt damit eine Beseitigung des Schwindelgefühls, der Schwäche und der Müdigkeit des Patienten und führt zu einer Kräftigung der Muskulatur. Auch die plötzlichen Todesfälle, die bei Addison-Patienten ohne Therapie oder mit reiner Mineralocortocoidsubstitutionstherapie beobachtet werden und die auf die Hypoglykämie zurückgeführt werden, treten bei ausreichender Cortisontherapie nicht mehr auf. In der Addisonkrise ist Cortison zunächst wirksamer als Cortexon und Aldosteron, weil es die Hypoglykämie beseitigt. Die gesteigerte Glukoneogenese ist auch die Ursache dafür, daß unter der Cortisontherapie die Insulinempfindlichkeit des Addison-Patienten abnimmt, außerdem vermutet man eine Hemmung der peripheren Insulinwirkung. Während bei unbehandelten Patienten nach einer intravenösen Insulinbelastung von $1/2$ IE pro 10 kg Körpergewicht deutliche hypoglykämische Symptome auftreten, erscheinen diese nicht mehr, wenn man die Belastung nach einer 4 - 6 wöchigen Cortisontherapie wiederholt. (27)

Auch beim Gesunden wirkt Cortison glukoneogenetisch, und eine Cortisonbelastung kann durch Erhöhung des Blutzuckers zur Glukosurie führen.

4. Wirkungen des Cortisons auf den Eiweißstoffwechsel.

Durch die Beeinflussung der Glukoneogenese sind Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel unter der Wirkung von Cortison eng miteinander verbunden. Cortison steigert den Eiweißumsatz, und als Ausdruck davon ist die Eiweißbilanz negativ. Cortison hat außer einer antianabolen auch eine katabole Wirkung auf das Körpereiwweiß, so daß der Gesamteiwweißbestand des Körpers vermindert wird. Die katabole Wirkung des Cortisons, sichtbar an der gesteigerten N-Ausscheidung nach Cortisongabe, kann durch verschiedene Faktoren modifiziert werden. So ist sie z. B. bei kohlenhydratreicher Nahrung geringer. Die Kohlenhydrate, die mit der Nahrung aufgenommen werden, hemmen die Glukoneogenese, indem blutzuckersenkenden

de Mechanismen mobilisiert werden und nun überwiegen. Fettreiche Nahrung beeinflusst die Stickstoffausscheidung nicht. Gesenkt wird sie durch gleichzeitige Gabe von Testosteron, das ja direkt in den Eiweißstoffwechsel eingreift. Gleichzeitige Insulingabe fördert die Stickstoffausscheidung. Diese antianabole und katabole Wirkung des Cortisons kann soweit gehen, daß das somatische Wachstum gehemmt wird und Eiweißmangelsymptome auftreten können (z. B. Osteoporose). Man wird deshalb einen Addison-Patienten, der eine Cortisontherapie erhält, kohlenhydratreich ernähren.

5. Die Wirkungen des Cortisons auf den Fettstoffwechsel.

Auch der Fettstoffwechsel wird von Cortison direkt oder indirekt beeinflusst. Man vermutet einen fördernden Einfluß auf die Ausnutzung der Fette. Der kalorische Verbrauch von Fetten ist unter Cortisontherapie in der Leber erhöht. Ein charakteristisches Zeichen einer Überdosierung von Cortison ist die vermehrte Ablagerung von Depotfett, die zum Bild des Morbus Chushing gehört.

6. Wirkungen des Cortisons auf das Körpergewicht.

Die Wirkung des Cortisons auf das Körpergewicht setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen, die sich zum Teil hemmend, zum Teil fördernd auf das Körpergewicht auswirken. Im Ganzen ist jedoch eine Gewichtszunahme des Addisonkranken unter der Cortisontherapie zu beobachten. Hemmend greift das Cortison durch seinen anti-anabolen und katabolen Effekt ein. Bei nebennierenlosen Ratten, die mit Cortison behandelt wurden, beobachtete A. Knowlton (28) keine Gewichtszunahme und bei höheren Dosen (2,5 mg täglich pro Ratte) sogar einen Gewichtsverlust. Einen fördernden Einfluß auf die Gewichtszunahme hat Cortison auf dem Wege einer Appetitssteigerung. Die Appetitssteigerung ist sicher eine wesentliche Ursache für die vermehrte Anlagerung von Depotfett.

7. Die Wirkungen des Cortisons auf den Blutdruck.

Auf den Blutdruck hat Cortison keine charakteristische Wirkung. Die hypotonen Werte beim Morbus Addison werden durch die Corti-

sontherapie etwas erhöht, wahrscheinlich aber nur indirekt durch die Besserung des Allgemeinzustandes, jedoch wird auch ein Synergismus zwischen Cortison und Noradrenalin angenommen. Beim Morbus Cushing beobachtet man einen erhöhten Blutdruck durch die Cortisonwirkung, da dabei oft Natriumretention auftritt. Sprague und Mitarbeiter (29) beobachteten einen leichten depressorischen Effekt des Cortisons bei Patienten mit einem erhöhten Blutdruck. G. A. Perera und Ch. Ragan (30) beschreiben eine blutdrucksteigernde Wirkung des Cortisons. Cortison kann jedoch bei Morbus Addison niemals eine Hypertonie erzeugen.

Aus den verschiedenen Beobachtungen geht hervor, daß die Beeinflussung des Blutdruckes durch Cortison sehr variabel ist und von der Ausgangslage des Patienten, der Cortisondosis und der gleichzeitigen Natriumretention abhängt.

8. Die Wirkungen des Cortisons auf die Allgemeinsymptome.

Cortison ist hinsichtlich der Besserung der allgemeinen klinischen Symptome des Morbus Addison wirksamer als Cortexon, obwohl man auch keine völlige Restitution der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit erreicht. Man sieht nach der Cortisontherapie eine Zunahme der körperlichen und geistigen Fähigkeiten und eine Zunahme der Muskelkraft. Die rasche Ermüdung des Addisonkranken verschwindet. Die Ursache für diese wesentliche Besserung ist vor allem die Beseitigung der Hypoglykaemie, wodurch jede Körperzelle in bessere Ernährungsbedingungen versetzt wird, als Ausdruck davon bessert sich unter der Cortisontherapie auch das EEG. Daneben fördern die Besserung der Magen-Darm-Symptome - Cortison steigert die Magensekretion - das Allgemeinbefinden.

Die Melanose geht unter Cortison deutlich zurück, wenn sie auch nicht ganz verschwindet. Diese Reaktion wird durch folgende Hypothese erklärt: Das melanozytenstimulierende Hormon der Hypophyse, das für die Pigmentierung des Addison-Kranken verantwortlich ist und das bei ihm im Serum vermehrt nachweisbar ist, wird zusammen mit den ACTH sezerniert. Cortison hemmt die ACTH-Sekretion und

damit gleichzeitig die des melanozytenstimulierenden Hormons. A. Gorman Hills (31) hat beobachtet, daß bei Menschen, denen die Nebennierenwegen eines Hypertonus totalextipiert worden sind, und die so einem Addison-Kranken gleichgestellt sind, nur zu einem geringen Prozentsatz (18 %) die Entwicklung einer Melanose zeigten. Er begründet das damit, daß die Patienten vom Beginn ihrer "Nebenniereninsuffizienz" an mit Cortison behandelt worden sind, so daß es in den meisten Fällen gar nicht zur Ausbildung einer Melanose kommen konnte.

C. Nebenwirkungen des Cortisons.

Da Cortison dem physiologischen Hormon entspricht, hat es - wie das Aldosteron - keine Nebenwirkungen und ist somit das ideale Substituens zum Ausgleich des Glukocorticoidmangels. Die Störungen, die bei der Cortisontherapie auftreten, beruhen daher immer auf einer Überdosierung, die besonders leicht in Erscheinung treten kann, wenn Cortison als einziges Therapeuticum beim Morbus Addison verwendet wird. Dann muß Cortison natürlich höher dosiert werden, vor allem weil es einen so geringen und variablen Effekt auf den Elektrolythaushalt hat. Eine reine Cortisontherapie entspricht aber nicht mehr dem physiologischen Hormonbedarf, es entsteht ein partieller Hypercorticismus. Die Folge ist die Ausbildung eines Cushing-Syndroms mit Anlagerung von Depotfett am Stamm, einer Osteoporose und Striae als Zeichen eines gestörten Eiweißstoffwechsels und mit Auftreten einer Hyperglykaemie und Glukosurie. Die Hyperglykaemie stellt eine besondere Belastung des Inselapparates dar, so daß bei empfindlichen Patienten sogar ein Diabetes mellitus daraus entstehen kann. A. Gorman Hills (31) stellte fest, daß Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz, die mit Cortison behandelt worden sind, der Prozentsatz der entstehenden Diabetesfälle höher ist als bei nicht behandelten Menschen.

Cortison hat einen starken entzündungshemmenden Effekt, das heißt es hemmt die Ausbildung von Granulationsgewebe. Es erscheint daher gegenindiziert, Cortison bei einer Infektion zu geben. Be-

sonders die Ausbreitung der Tuberkulose, die oft Ursache der Nebennierenrindeninnsuffizienz ist, kann unter der Cortisontherapie begünstigt werden. Es darf deshalb bei einer floriden Tuberkulose nur mit Vorsicht und nur mit der gleichzeitigen Gabe von Tuberkulostatika gegeben werden. Bei Beachtung dieser Vorschrift kann man eine Verschlechterung der Tuberkulose in den meisten Fällen verhindern.

Cortison ist der physiologische Hemmstoff des ACTH, d. h. daß bei der Cortisontherapie der ACTH-Spiegel im Blut gesenkt wird. Das wiederum wirkt sich nachteilig auf die Nebennierenrinde aus, der mit dem ACTH das Stimulans fehlt, so daß sie atrophiert. Jedoch beeinflußt diese Atrophie das Krankheitsbild nicht mehr wesentlich, denn ein Morbus Addison - und damit die Notwendigkeit zu einer Cortisontherapie - bildet sich erst aus, wenn mehr als 9/10 der Nebennierenrinde zerstört sind. Die geringgradige Verschlechterung, die eine weitere Atrophie mitsichbringt, wird in Kauf genommen, da die positiven Wirkungen des Cortisons wesentlich stärker ins Gewicht fallen.

D. Erfahrungen einer Therapie mit 9- α -Fluorhydrocortison.

Man hat gefunden, daß die Substitution des Wasserstoffs an C 9 bei Cortison und Cortisol durch ein Halogen sowohl den glukocorticoiden als auch den mineralocorticoiden Effekt dieser Steroide wesentlich steigert. Dabei ist die Wirkungssteigerung umgekehrt proportional dem Atomgewicht des substituierenden Halogens. Das Fluorderivat ist als das Aktivste, wobei 9- α -Fluor-cortisol noch aktiver ist als das 9- α -Fluorcortison.

In Bezug auf die mineralocorticoide Wirkung ist 9- α -Fluorcortison etwa zweimal so aktiv wie Cortexon, es bewirkt eine starke Natrium- und Wasserretention und eine starke Kaliumexkretion. Der glukocorticoide Effekt ist etwa 11 mal so stark wie der von Cortison, wobei jede Wirkung des Cortisons gesteigert ist, also der glukoneogenetische Effekt, gemessen an der Stickstoffausscheidung und im Tierversuch an der Ablagerung von Glykogen in der Leber und der hemmende Effekt auf ACTH. Nach Gabe von 9- α -Fluorcortison erfolgt ein markanter Abfall der C17-Ketosteroide. Außerdem hat 9- α -Fluorcortison eine starke antiphlogistische Wirkung und erzeugt eine Eosinopenie.

Obwohl das Fluorderivat sowohl die Störungen von Seiten des Mineralhaushaltes als auch des Kohlenhydrathaushaltes des Addison-Kranken ausgleich kann, hat sich herausgestellt, daß es kein ideales Substituens ist. Es hat eine ausgesprochen niedrige therapeutische Breite, d. h. schon bei geringen Dosen treten starke, störende Nebenwirkungen auf. Diese äußern sich in Ödemen und daraus folgend Gewichtszunahme, Hypervolaemie und Herzvergrößerung. Auch Hypertonien werden beobachtet. Als Störung des Mineralhaushaltes treten Hypokaliaemie und Alkalose auf. 9- α -Fluorcortison macht also die gleichen Nebenerscheinungen wie das Cortexon, allerdings in einem viel ausgeprägteren Maße. Vermutlich kann das halogenierte Steroid nicht auf dem normalen Wege im Organismus abgebaut werden, so daß seine Inaktivierung verzögert wird. Es kann daher in der Therapie des Morbus Addison nicht verwendet werden.

C. Diskussion.

Aus den Ausführungen geht hervor, daß weder mit den Mineralocorticoiden allein noch mit den Glukocorticoiden allein ein vollständiger Ausgleich der Symptome des Morbus Addison erreicht werden kann. Eine ausreichende Therapie kann nur mit einer Kombination von beiden Hormongruppen durchgeführt werden.

Bei einem Ausgleich der Störungen von Seiten des Mineralhaushaltes ist nach unseren Ergebnissen das Aldosteron dem Cortexon vorzuziehen. Obwohl aus Tierversuchen und aus Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen hervorzugehen scheint, daß der Unterschied zwischen der Wirkung von Aldosteron und Cortexon nur quantitativ und nicht qualitativ ist, ergibt sich aus den Therapieergebnissen bei Nebennierenrindeninsuffizienten doch ein Unterschied, vor allem in den Nebenwirkungen. Aldosteron verlangt wegen seiner hohen Aktivität eine niedrige Wirkungs- und Erhaltungsdosis und wird in der Leber rasch abgebaut. Deshalb ist die Gefahr einer Überdosierung gering.

Aldosteron scheint in therapeutischen Dosen im Gegensatz zu Cortexon das hydrominerales Gleichgewicht und den Blutdruck nur innerhalb der physiologischen Grenzen zu regulieren. Da die Wirkung des Aldosteron auf die Natriumretention 20-30 mal stärker ist als die von Cortexon, die Wirkung auf die Kaliumexkretion aber nur 5 mal stärker ist, ist die Gefahr einer Ausbildung einer Hypokaliaemie unter Aldosteron viel geringer als unter Cortexon. Ein in therapeutischer Hinsicht wesentlicher Unterschied zwischen Aldosteron und Cortexon ist auch die Ödementstehung, die unter Aldosteron viel seltener beobachtet wird. Man hat hierfür als Ursache vermutet, daß Aldosteron schneller und stärker als Cortexon das in der Insuffizienz im Intrazellularraum gespeicherte Wasser mobilisiert. So nimmt unter Aldosteron das Blutvolumen schneller zu, und damit steigt mit dem renalen Plasmastrom die glomeruläre Filtration an. Es könnte sich so - schneller als unter Cortexon - ein Gleichgewicht zwischen Wasserresorption und Wasserdurese einstellen. Vielleicht greift aber auch das Adiuretin in diesen Vorgang ein und wird durch bei-

de Hormone in einem verschiedenen Maße beeinflusst. Unsere beiden Patientinnen zeigten unter Aldosteron keine Ödeme, obwohl eine von beiden (A.H.) vorher mit einer Therapie mit Cortison und Natriumchlorid Ödeme ausgebildet hatte.

Wie das Aldosteron gleicht auch das Cortison in seiner Wirkung dem physiologischen Nebennierenrindenhormon, so daß es die durch den Glukocorticoidmangel hervorgerufenen Störungen voll ausgleichen kann.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß eine Behandlung des Morbus Addison weder in einer reinen Mineralocorticoids substitution noch in einer reinen Glukocorticoids substitution bestehen darf, sondern nur in einer Kombination von beiden. Wir schlagen zur Therapie eine Kombination von Aldosteron und Cortison vor. Dabei können Überdosierungserscheinungen ganz vermieden werden, denn man kommt mit dieser Therapie der physiologischen Nebennierenrindensekretion sehr nahe.

Unsere Patientinnen erhielten täglich zweimal 12,5 mg Cortison, bzw. 2,5-5 mg Prednisolon. Daneben anfangs 6 Tage lang täglich, dann 2 täglich und schließlich 3 täglich 0,5 mg d/l Aldosteronmonoacetat in einer einmaligen intramuskulären Injektion. Sie fühlten sich dabei wohl und waren leistungsfähig. Störende Nebenerscheinungen traten bei dieser Therapie nicht auf.

Zusammenfassung.

Es wurde festgestellt, daß die Therapie des Morbus Addison zwei wesentliche Ziele haben muß: die bei der Nebennierenrindeninsuffizienz fehlenden Mineralocorticoide und Glukocorticoide zu ersetzen.

Zur Substituierung der fehlenden Mineralocorticoide wurde Cortexon und Aldosteron in Erwägung gezogen, und beide auf ihre mineralaktiven Wirkungen im Organismus und ihre störenden Nebenwirkungen untersucht.

Cortexon ist ein sehr aktives Mineralocorticoid und fähig, den Elektrolythaushalt des Addisonkranken zu regulieren, daneben steigert es den Blutdruck und hat einen günstigen Einfluß auf die Magen-Darm-Symptome, die Asthenie und das Körpergewicht des Nebennierenrindeninsuffizienten. Auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat es keinen Einfluß. Diese günstigen Wirkungen bei Morbus Addison werden sehr beeinträchtigt durch die oft auch bei vorsichtiger Dosierung nicht zu verhindernden Nebenerscheinungen, die sich in Ödembildung, Hypertonie und Gelenkbeschwerden äußern. Dagegen ist Aldosteron als physiologisches Hormon frei von störenden Nebenerscheinungen. Zwei Patientinnen mit einer ausgeprägten Nebennierenrindeninsuffizienz wurden einer genauen Stoffwechseluntersuchung vor und während einer Therapie mit Aldosteron unterworfen. Es ergab sich, daß Aldosteron noch aktiver ist als Cortexon und fähig ist, die Störungen von Seiten des Mineralhaushaltes voll auszugleichen. Es reguliert den Elektrolythaushalt, bessert die Störungen des Wasserhaushaltes und des Kreislaufs und steigert den Blutdruck etwas, aber normalisiert ihn nicht, es verhindert Nausea und Erbrechen und beseitigt weitgehend die Asthenie. Auch Aldosteron hat in therapeutischen Dosen keinen direkten Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Zum Ausgleich des Glukocorticoidmangels wurde vorgeschlagen, mit Cortison zu substituieren, das dem physiologischen Hormon Cortisol weitgehend entspricht. Cortison normalisiert den Kohlenhydrathaushalt und den Wasserhaushalt und beeinflußt die Magen-Darm-Symptome, das Körpergewicht und die Melanose (über eine

Hemmung der Hypophysensekretion) positiv. Es hat nur eine ins Gewicht fallende Nebenerscheinung: die entzündungshemmende Wirkung, die z. B. eine Tuberkulose wesentlich verschlimmern kann. Das muß mit vorsichtiger Dosierung und eventuell gleichzeitiger bakteriostatischer Therapie verhindert werden.

9- α -Fluorcortisol, das sowohl stark mineralaktiv als auch aktiv in Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist, kommt als Therapeuticum nicht in Frage, da es Nebenerscheinungen: Erzeugung von Ödemen und Hypertonie in einem sehr ausgeprägten Maße hervorruft.

Die beiden untersuchten Patientinnen erhielten eine Therapie von 0,25-0,5 mg d/l-Aldosteronmonoacetat täglich und 2,5-5 mg Prednison und erreichten damit eine fast vollständige Normalisierung ihrer geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit.

- Literaturverzeichnis -

1. Gross und Tschopp: *Experientia* (Basel) 8, 75 (1952)
2. Ferrebee und Mitarbeiter: *Journ. of Amer. Med. Assoc.* 113,
1725 (1939)
3. Thorn und Fidor: *Journ. of Amer. Med. Assoc.* 114, 2517 (1940)
4. Gaudino und Lewitt: *Journ. Clin. Invest.* 28, 1487 (1949)
5. E. Salgado: *Endocrinology* 55, 377 (1954)
6. S. Friedmann: *Journ. of Exper. Med.* 93, 361 (1951)
7. I. C. Vanatta und K. E. Cottle: *Amer. Journ. of Physiol.* 181,
119 (1955)
8. Heni: *Zeitschr. für die ges. Innere Med.* 2, 547 (1947)
9. Sarre: *Arch. klin. Med.* 192, 167 (1944)
10. Heni: *Zeitschr. für die gesamte Inn. Med.* 2, 496 (1947)
11. L. de Gennes: *Presse med.* (1947) S. 541
12. L. de Gennes: *Rev Rhumat.* 28, 1 (1955)
13. G. Riecker: *Klin. Wschr.* 35, 1158 (1957)
14. J. Karl: *Klin. Wschr.* 37, 495 (1959)
15. W. Zimmermann: *Hoppe-Seyler's Zeitschr. physiol. Chem.* 289,
91 (1952)
16. J. Barrolier und J. Heilmann: *Hoppe-Seyler's Zeitschr. physiol. Chem.* 309, 221 (1957)
17. R. Neher u. A. Wettstein: *Journ. Clin. Invest.* 35, 800 (1956)
18. J. C. Beck u. Mitarbeiter: *Canad. J. of Biochem. and Physiol.* 33, 884 (1955)
19. L. Emmerson Ward u. P. S. Hench: *Ann. of the New York Acad. of Sci.* 61, 620 (1955)
20. R. S. Mach und Mitarbeiter: *Schweiz. med. Wschr.* 84, 407 (1954)
21. S. I. Griboff u. Mitarbeiter: *Metabolism* 4, 289 (1955)
22. R. M. Salassa u. Mitarbeiter: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 32, 201 (1957)
23. R. I. Calvert: *Lancet* I, 805 (1954)
24. Groen und Mitarbeiter: *New England J. of Med.* 244, 471 (1951)
25. J. C. Laidlaw: *Ann. New York Acad. Sci.* 61 (1955)
26. Gross: *Klin. Wschr* 34 (1956)

27. Heni: Med. Klin. (1953) S. 516
28. A. Knowlton: J. Clin. Invest. 32, 1175 (1953)
29. Sprague u. Mitarbeiter: Arch. of Int. Med. 85, 199 (1950)
30. G. A. Perera u. Ch. Ragan: Proceed. Soc. Exper. Biology
75, 99 (1950)
31. A. Gorman Hills: Amer. J. Med. 21, 358 (1956)
32. F. Gross und P. Lichtlen: International Symposium on Aldo-
steron S. 39 (1958)
33. Labhardt: Lehrbuch der Endokrinologie Springer-Verlag

Lebenslauf.

Am 26.1.1933 wurde ich als Tochter des Amtsgerichtsrates Dr. Friedrich Eicke und der Dr. Marianne Eicke geb. Wolff in Lüneburg geboren. Ich besuchte in Göttingen die Schule und legte dort an der Oberschule für Mädchen im Frühjahr 1954 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1954 begann ich das medizinische Studium an der Universität Marburg und bestand dort im Herbst 1956 das Physikum. Im Wintersemester 1956/57 studierte ich an der Universität Göttingen und vom Sommersemester 1957 bis zum Sommersemester 1959 an der Universität München. Hier unterzog ich mich im Winter 1959/60 der medizinischen Staatsprüfung. Seit März 1960 bin ich als Medizinalassistentin an der I. Medizinischen Klinik in München tätig.

Inhaltsverzeichnis

1. Hormone der Nebennierenrinde
2. Die Symptomatik des Morbus Addison
3. Die Therapie des Morbus Addison
 - a) Erfahrungen einer Therapie mit Cortexon
 - b) Erfahrungen einer Therapie mit Aldosteron
 - c) Erfahrungen einer Therapie mit Cortison
 - d) Erfahrungen einer Therapie mit 9- -Fluorhydrocortison
4. Diskussion
5. Gesamtzusammenfassung
 - Literaturangaben
 - Lebenslauf

